A.L. 62840

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1913

THÈSE

N° 241

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Joseph ANDRAUD

Né à Soupex (Aude), le 27 février 1888

LE REIN

DANS

L'HÉMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE

Président : M. RECLUS, *professeur*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE ET Cie, ÉDITEURS

15, Rue Racine (VIe)

1913

241

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1913 — THÈSE — N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Joseph ANDRAUD
Né à Soupex (Aude), le 27 février 1888

LE REIN

DANS

L'HÉMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE

Président : M. RECLUS, *professeur*

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE ET Cie, ÉDITEURS
15, Rue Racine (VIe)
1913

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN, M. LANDOUZY

PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	WEISS
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales	ACHARD
Pathologie médicale	WIDAL TEISSIER
Pathologie chirurgicale	LEJARS
Anatomie pathologique	Pierre MARIE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	HARTMANN
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	MARFAN
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LETULLE
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	DEBOVE LANDOUZY GILBERT CHAUFFARD
Maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	Gilbert BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux	DEJERINE
Clinique chirurgicale	DELBET QUENU RECLUS N.
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU BAR
Clinique d'accouchements	PINARD RIBEMONT-DESSAIGNE
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.			
BALTHAZARD	DUVAL (P.)	LEQUEUX	RATHERY
BERNARD	GOUGEROT	LERI	RETTERER
BRANCA	GREGOIRE	LOEPER	RICHAUD
BRINDEAU	GUENIOT	MACAIGNE	ROUSSY
BROCA (A.)	GUILLAIN	MAILLARD	ROUVIERE
BRUMPT	JEANNIN	MORESTIN	SCHWARTZ
CAMUS	JOUSSET (A.)	MULON	SICARD
CARNOT	LABBE (M.)	NICLOUX	TERRIEN
CASTAIGNE	LANGLOIS	NOBECOURT	TIFFENEAU
CHEVASSU	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	ZIMMERN
CLAUDE	LECENE	OMBREDANNE	
COUVELAIRE	LENORMANT	PROUST	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GILBERT

Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'honneur

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR GILBERT

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SCHWARTZ

MONSIEUR LE PROFESSEUR PINARD

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BROCA

LE REIN

DANS

L'HÉMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE

INTRODUCTION

Ce travail a pour but de discuter la part qui revient au rein dans les symptômes et la pathogénie de l'hémoglobinurie paroxystique essentielle.

Nous étudierons les symptômes rénaux successivement au cours de la crise et dans l'intervalle des accès.

Au cours de la crise, nous nous demanderons si le rein joue le rôle d'un simple filtre vis-à-vis de l'hémoglobine préalablement mise en liberté dans le sang ou si, au contraire, il participe d'une façon active à la libération de la substance colorante du globule rouge.

Dans l'intervalle des accès, nous chercherons à dépister les tares d'une néphrite latente en faisant appel à une analyse approfondie des fonctions rénales.

Muni de ces données cliniques, nous rappellerons les arguments qui plaident en faveur de la théorie

rénale de l'hémoglobinurie, théorie ancienne, qui a été abandonnée de nos jours au profit des conceptions sanguine ou musculaire.

En comparant les renseignements fournis par l'examen du sang et celui des urines, nous nous demanderons s'il y a lieu d'adopter une théorie exclusive et conduit par la notion du syndrome, nous rappellerons les arguments qui, tout récemment, ont fait considérer la maladie de Harley comme une affection complexe, comme un *syndrome spléno-hépato-rénal*.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE CLINIQUE

CHAPITRE PREMIER

LES SYMPTOMES RÉNAUX AU COURS DE LA CRISE

A. — DESCRIPTION SOMMAIRE DE LA CRISE

Les caractères de la crise d'hémoglobinurie sont bien connus depuis l'observation du malade de Mesnet, aussi n'insisterons-nous pas sur leur description, le but de notre travail étant avant tout d'étudier tous les signes rénaux ou urinaires de l'hémoglobinurie pour discuter, à la faveur de ces constatations, la théorie rénale.

Voici la description sommaire d'une crise de moyenne intensité. Un individu, jusqu'alors bien portant, éprouve immédiatement après s'être exposé au froid certains malaises, des tiraillements dans les membres, de l'angoisse précordiale, des frissonnements ou même un frisson plus ou moins violent. La face pâlit, les extrémités se cyanosent. Souvent le malade accuse de la douleur, une sensation de pression au niveau de l'épigastre. L'endolorissement de la région lombaire est constant. La fièvre s'allume, le pouls augmente de 10 à 15 pulsations, la température monte

à 38 degrés ou 39 degrés, rarement davantage. L'examen des organes est le plus souvent négatif, bien qu'on note parfois un endolorissement hypertrophique du foie et de la rate.

Peu après ces phénomènes généraux, qui dans les cas légers se réduisent à une sensation de courbature assez peu marquée pour que le malade n'interrompe pas ses occupations, l'excrétion urinaire présente des caractères spéciaux. D'abord rouge pâle, couleur vin de Bordeaux, l'urine devient de plus en plus foncée, rappelant la couleur du vin de Porto. Elle laisse déposer un sédiment rouge brun. Au microscope, on ne trouve dans ce sédiment ni globules rouges, ni débris de globules rouges. Enfin le spectroscope donne les raies de l'oxyhémoglobine ou de ses dérivés.

L'accès ainsi constitué dure six à huit heures en général, rarement davantage, le plus souvent il cesse dès que le malade se met au lit en se couvrant bien, après une réaction sudorale plus ou moins abondante. Le pouls et la température reviennent rapidement à la normale, les urines recouvrent peu à peu, mais plus lentement, leurs caractères physiologiques en repassant par une dégradation de teintes successives et le malade peut reprendre ses occupations en ne conservant plus qu'un peu de faiblesse, mais par fois les téguments et les conjonctives présentent, dans les jours consécutifs, une coloration franchement ictérique.

Ces accès se reproduisent à intervalles très

variables, allant de un jour à une année entière ; cette affection est donc essentiellement chronique.

A la longue, le malade présente dans l'intervalle des accès une teinte anémique ou subictérique, il se plaint d'une faiblesse croissante, toutefois les cas mortels sont extrêmement rares, car les précautions hygiéniques et le retour de la belle saison empêchent la production de nouvelles crises et donnent à l'organisme le temps de réparer ses pertes.

L'hémoglobinurie paroxystique se voit dans les conditions étiologiques les plus variables, cependant on ne saurait contester l'influence du sexe (elle intéresse surtout les hommes) ; celle non moins indéniable de l'âge (exceptionnelle dans l'enfance et la vieillesse, l'hémoglobinurie appartient surtout à la période moyenne de la vie) ; celle enfin de la race (on l'observe surtout dans la race anglo-saxonne, sous les climats les plus divers, aux Indes comme en Angleterre).

Comme antécédents pathologiques, on a incriminé le paludisme et la syphilis. C'est cette dernière affection que l'on retrouve avec la plus grande fréquence. D'ailleurs les documents relatifs à l'étiologie de l'hémoglobinurie sont fort incomplets, un seul point reste acquis, c'est que l'origine de la crise hémoglobinurique doit presque toujours être rapportée à un refroidissement brusque, les accès ne se produisent que pendant les saisons froides et humides pour cesser dès le commencement de l'été

et reprendre aux approches de l'hiver, le terme d'hémoglobinurie *a frigore* se trouve ainsi justement consacré.

B. — Le syndrome urinaire au cours des crises avérées

La coloration. — La coloration anormale de l'urine est le signe qui a permis d'individualiser cliniquement l'hémoglobinurie. Souvent en effet les symptômes généraux sont à peine esquissés tandis que le changement si particulier des urines est flagrant.

On a comparé tour à tour la couleur des urines émises pendant la durée des accès au vin de Porto, de Xérès, à l'indigo, à la suie, au café, au chocolat, ou plus simplement sans recourir à toutes ces images, on a fait remarquer que leur couleur variait du rouge franc au rouge brun foncé et pouvait par une série de gradations atteindre le brun noir pour redescendre à la coloration normale (Mesnet).

Les urines étant recueillies dans des verres distincts de demi-heure en demi-heure à partir du début de l'accès, il est aisé de vérifier par la comparaison des différents verres qu'il se produit successivement une période d'ascension dans la gamme du rouge, un summum et enfin une période de descente dans l'évolution de l'hémoglobinurie.

A vrai dire, on n'observe pas toujours les deux séries ascendante et descendante signalées par Mesnet ; dans l'hémoglobinurie provoquée, le

maximum de coloration peut être atteint très rapidement et l'on assiste seulement alors à la période de décoloration (du Cazal, Rosenback, etc.).

Dépôt. — Les urines ne sont pas transparentes, il se produit, lorsqu'elles sont abandonnées au repos, un dépôt brunâtre qui renferme des cylindres hyalins, granuleux et ferrugineux, des urates, des globules blancs, mais *qui ne contient pas à l'habitude de globules rouges.*

Acidité, densité. — Les urines sont en général très acides (Hayem, Henocque). Leur densité est toujours élevée car elles renferment des sels en excès.

Caractères spectroscopiques. — Dès les premières observations d'hémoglobinurie paroxystique, on chercha à préciser la nature de la substance dissoute qui donnait aux urines un caractère si particulier. Après les tentatives de Gull, Harley, Greenhow, Roberts, on crut pouvoir affirmer qu'il s'agissait d'une dissolution de l'hématine, mais ce n'est qu'en 1872 que Scheidlen affirma *la présence de l'hémoglobine* en s'appuyant sur les caractères spectroscopiques. Cet auteur a en effet observé et décrit les deux bandes d'absorption de l'oxyhémoglobine comprises entre les raies D et E du spectre solaire, il a signalé également la transformation de celles-ci en une bande unique siégeant au niveau de la raie D et correspondant à l'hémoglobine réduite sous l'influence du sulfhydrate d'ammoniaque. Il a reconnu enfin que l'action de l'oxyde de carbone sur l'hémo-

globine déterminait l'apparition de deux nouvelles bandes très semblables à celles de l'oxyhémoglobine, mais résistant à l'action du sulfhydrate d'ammoniaque. Cet ensemble de constatations lui a permis de conclure à la présence d'oxyhémoglobine et d'hémoglobine réduite dans les urines des hémoglobinuriques.

Depuis lors, tous les observateurs ont vérifié ces résultats. Ajoutons que les auteurs anglais ont souvent déterminé la présence de l'hémoglobine dans l'urine au moyen de la teinture de gaïac et de l'essence de thérébentine ozonisée, qui donne une belle coloration bleu ; on sait également que l'hémoglobine donne avec le chlorure de sodium et l'acide acétique des cristaux rouge brun de chlorhydrate d'hématine ou d'hémine très caractéristiques.

Des travaux plus récents ont établi que l'hémoglobine peut s'altérer spontanément dans l'organisme ou subir l'influence de certaines subtances méthémoglobinisantes parmi lesquelles figurent : le nitrite de sodium, le chlorate de potasse, l'aniline, le naphtol, l'acide pyrogallique, le ferricyanure de potassium, etc...

Il semble que cette altération de l'hémoglobine puisse se produire dans la maladie de Harley et se manifester par de la *méthémoglobinurie* (Mac Munn) ; on sait qu'au spectroscope la méthémoglobine se caractérise par l'apparition de trois bandes dont deux siègent à la droite du spectre et correspondent sensiblement à celles de l'oxyhémoglobine, à cette

différence près que celle qui est voisine de la raie D est beaucoup moins foncée, tandis que la troisième est située à gauche entre les raies C et D.

Quelle est la signification de la méthémoglobinurie? Est-elle comparable à celle de l'hémoglobinurie et devons-nous lui reconnaître, suivant les théories, une origine sanguine ou une origine rénale? Nous reviendrons dans un chapitre ultérieur sur cette discussion de pathogénie.

Si l'hémoglobine s'altère davantage, on peut trouver dans l'urine de *l'hématine*. Son spectre est différent suivant qu'elle se trouve en milieu acide (urine normale) ou en milieu alcalin (urine fermentée). Dans le premier cas, il est à quatre bandes, dont deux se trouvent entre les raies D et E, une troisième à gauche entre C et D, une quatrième à droite entre E et F couvrant même la raie F. Ces quatre bandes sont donc situées dans l'orangé, le jaune, le vert et le vert-bleu. Dans le second cas, on n'observe qu'une large bande au niveau de la raie D.

On trouve même quelquefois *de l'urobiline*, dans l'urine de la crise. On peut mettre cette substance en évidence en la dissolvant dans l'alcool amylique, car elle donne alors avec le chlorure de zinc ammoniacal une belle fluorescence verte tout à fait caractéristique.

L'albuminurie. — L'hémoglobinurie ne va jamais sans albuminurie. Cette dernière précède la crise, on en a fourni depuis longtemps la preuve, d'autre part,

elle peut se prolonger, comme nous le verrons, au-delà du moment où l'hémoglobinurie peut être constatée dans l'urine, enfin, et nous insisterons dans un instant sur ce point, une crise larvée se traduisant par une simple albuminurie peut remplacer la crise d'hémoglobinurie. Il est à cet égard intéressant de souligner que si l'albuminurie est susceptible de se substituer à l'hémoglobinurie, celle-ci n'apparaît jamais sans être précédée, accompagnée et suivie d'une albuminurie nettement constatée.

Un point intéressant à ce propos est celui qui consiste à déterminer *la nature de cette albumine.* Est-elle coagulable par la chaleur et l'acide acétique, n'est-elle, au contraire, précipitable que par le sulfate de magnésie à saturation, comme le pensait Gull ?

Nous avons dans ce but parcouru un certain nombre d'observations et voici quel a été le résultat de nos investigations. La plupart des auteurs signalent, au moment des crises, une albuminurie dont l'abondance est proportionnelle à la quantité d'hémoglobine que renferme l'urine, mais ils ne spécifient point.

Cependant, Beale, en 1868, rapporte dans *le Praticien* que d'après Georges Harley l'albumine de la crise n'est pas l'albumine ordinaire du sérum sanguin.

Bristowe et Coppemann dans une observation particulièrement fouillée qu'ils ont publiée en 1889 dans *la Lancet* ont cherché à déterminer l'origine de cette albumine urinaire. Dans ce but, ils ont pro-

voqué chez leur malade une crise d'hémoglobinurie en maintenant ses mains dans de l'eau glacée pendant dix minutes. Un premier échantillon d'urine fut obtenu immédiatement après l'exposition au froid, d'autres furent prélevés à intervalles de quinze minutes pendant une heure et demie. L'urine n° 1 était absolument normale. Les échantillons 2, 3, 4, 5 et 6 contenaient de l'albumine. L'échantillon n° 5 renfermait aussi une légère trace de pigment sanguin, comme le montrait la réaction de la teinture de gaïac. Les échantillons contenant de l'albumine furent ensuite saturés de sulfate de magnésie et abandonnés pendant la nuit, la globuline précipita. Le lendemain, on les filtra pour les débarrasser du précipité, et le liquide obtenu fut saturé de nouveau de sulfate de magnésie, afin de réaliser une précipitation complète. Après une nouvelle filtration, le liquide acidifié au moyen d'acide acétique dilué, fut chauffé graduellement jusqu'à 80 degrés : un précipité d'albumine apparut alors. Celui-ci, une fois déposé, fut trouvé inférieur en poids à la moitié de la globuline totale antérieurement obtenue, si bien que déduction faite par rapport à celle-ci de la globuline qui aurait dû s'y trouver normalement, eu égard au poids du précipité d'albumine (on sait en effet que le sérum sanguin renferme 3 à 4 o/o de globuline pour 4 à 5 o/o d'albumine), il restait un considérable excès de globuline dont la présence ne pouvait s'expliquer qu'en la supposant issue de la destruction des globules rouges.

D'autre part, Lépine a publié, en 1880, dans *la Revue de médecine et de chirurgie* l'observation d'un malade alcoolique et athéromateux atteint de néphrite chronique qui entraîna l'apparition d'accidents urémiques et dont les crises d'hémoglobinurie paroxystique survenaient pendant la nuit sans malaise appréciable ou bien à l'occasion d'une fatigue, d'excès alcooliques ou vénériens. Chez ce malade, l'urine colorée de la nuit et celle incolore de la journée renfermaient toutes deux de l'albumine, surtout la première. Après avoir filtré cette urine préalablement traitée par le sulfate de magnésie en excès, on avait beau ajouter au liquide filtré de l'acide azotique, on n'y déterminait pas de précipité. La matière albumineuse contenue dans cette urine n'était donc pas de la serine, mais bien une albumine précipitable par le sulfate de magnésie, c'est-à-dire de la globuline. Cette observation fut renouvelée à chaque émission d'urine.

Il ne faut cependant pas oublier, en dépit de cette constatation que beaucoup d'auteurs, après Saundby, ont montré la coexistence fréquente dans le précipité des deux albumines du sérum.

Au cours de différents états pathologiques s'accompagnant de destruction globulaire, M. Parisot, en 1912, a pu mettre en évidence dans l'urine la présence en quantité généralement faible d'une albumine que ses réactions permettent d'identifier à la globine.

La décomposition de l'hémoglobine libérée de son stroma globulaire, ne met pas seulement en liberté le

pigment dérivé dont on s'est particulièrement occupé au cours de ces dernières années à propos des syndromes hémolytiques (ictères hémolytiques) ; le noyau albumineux : la globine, second terme du dédoublement, mérite, semble-t-il, qu'on lui accorde une certaine importance. L'hémoglobine fournit, en effet, par sa destruction 4,50 o/o d'hématine et 94 o/o environ de son poids de globine. C'est là, on le conçoit, une notable quantité d'albumine mise en liberté et capable de modifier passagèrement, tout au moins, la constitution normale du milieu intérieur.

Robert et Parisot ont recherché et caractérisé cette globine dans l'urine. Ils ont vu qu'elle est coagulable par la chaleur et que son point de coagulation se trouve influencé par la teneur de l'urine en sels et en particulier en chlorure de sodium, que le précipité ainsi obtenu est acéto-soluble et disparaît par addition d'un dixième de son poids d'acide azotique à chaud pour reparaître à froid. L'acide citrique et le phosphate acide de soude au dixième, donnent avec la globine un louche et cette substance est précipitable de sa solution aqueuse par l'ammoniaque.

Pourvu de cette méthode de détermination, Parisot a observé la globinurie à la première phase de l'hémoglobinurie paroxystique chez des sujets atteints d'ictère congénital ou acquis et dans un cas d'intoxication oxycarbonée. Cette globinurie peut être reproduite expérimentalement sous l'influence de poisons hémolytiques ou par injection de quantités d'hémoglobine assez faibles pour ne pas déterminer

d'hémoglobinurie. La globine en liberté dans le plasma se comporte à la façon d'une albumine hétérogène et s'élimine par les reins, soit à l'état pur, soit en provoquant l'albuminurie vraie.

L'urée et les chlorures. — Il n'est pas non plus sans intérêt de rechercher les variations du chiffre des chlorures et du taux de l'urée chez les malades qui présentent une crise d'hémoglobinurie paroxystique.

Déjà en 1858, Robin, chez un jeune homme dont les accès survenaient à l'occasion d'une marche quelque peu prolongée, avait noté que les urines franchement rouges émises après une promenade de 3 kilomètres renfermaient par litre :

71 gr. 35 de matières solides
26 gr. 30 d'urée
11 gr. 50 de chlorures

Celles moins teintées recueillies six heures plus tard contenaient :

57 gr. 28 de matières solides
24 gr. 55 d'urée
6 gr. 20 de chlorures

Enfin, dans celles de couleur normale émises pendant les seize dernières heures d'observation, il y avait :

62 gr. 01 de matières solides
23 gr. 86 d'urée
4 gr. 07 de chlorures

Ce qui indiquait une augmentation très nette du

taux des matières solides et de l'urée à l'occasion de la crise avec diminution de celui des chlorures.

Au bout de quelques mois de traitement, les urines furent examinées de nouveau au point de vue de l'urée et du résidu sec, au retour d'une marche forcée de 4 kilomètres. Voici ce que l'urine rouge renfermait :

42 gr. 12 de matières solides
17 gr. 06 d'urée

La seconde émission d'aspect identique recueillie au bout de deux heures contenait :

60 gr. 84 de matières solides
24 gr. 71 d'urée

Deux heures plus tard, la troisième émission était d'un rouge clair et l'analyse indiquait :

51 gr. 48 de matières solides
24 gr. 12 d'urée

Dans la quatrième émission enfin, dont l'aspect était absolument normal, il y avait :

41 gr. 18 de matières solides
20 gr. 59 d'urée

Le malade avait donc bénéficié des soins dont il avait été l'objet, puisqu'à l'occasion de cette nouvelle observation l'augmentation du taux de l'urée et des matières solides était moindre.

Il fut soumis à nouveau au même traitement, et quelque temps après, on lui fit faire une marche d'épreuve. Son urine fut recueillie à trois reprises

différentes, d'abord pendant une période de repos relatif dans la chambre, ensuite pendant une période de repos absolu au lit, enfin pendant la marche et les quelques heures qui suivirent, ces trois parties furent mélangées et l'analyse chimique montra qu'elles renfermaient :

51 gr. 06 de matières solides,
23 gr. 58 d'urée,
9 gr. 42 de chlorures.

Chiffres tout à fait normaux. Aussi l'auteur a-t-il conclu que les échanges interstitiels sont troublés dans l'hémoglobinurie paroxystique. Le taux des matières urinaires solides implique une désassimilation très active. L'augmentation du taux de l'urée sans augmentation équivalente de celui des chlorures indique une destruction exagérée des matières albuminoïdes de l'organisme. Dans la période active de la maladie, il y avait donc un trouble de la désassimilation qui cessa d'exister à la fin tandis que le poids des chlorures augmentait.

Le taux *d'élimination de l'urée et des urates* est quelquefois tel que MM. H. Roger et P. Chevalier, ont tout récemment pu montrer l'existence de crises d'uraturie paroxystique alternant chez leur malade avec celles d'hémoglobinurie et ces auteurs ont supposé qu'il s'agissait de cytolyse des globules blancs dans le premier cas, des globules rouges dans le second.

L'étude de *l'élimination des chlorures* a été spécia-

lement poursuivie chez la malade de MM. Courmont, Morel et André.

Dans l'intervalle de deux crises, celle-ci fut sondée, les urines ainsi obtenues étaient claires, d'aspect normal, leur Δ était de — 1°57, leur richesse en chlorures de 3 gr. 27 par litre. Elle fut alors exposée au froid, au bout d'une demi-heure elle éprouva un très léger frisson, les urines encore claires avaient un Δ égal à — 1°17, le taux du chlorure de sodium était tombé à 2 gr. 92. Au bout de quarante minutes, la malade ressentit un grand frisson, les urines émises étaient très foncées, leur Δ était de — 1°52, le taux du NaCl de 2 gr. 69.

Voici d'ailleurs le tableau indiquant les résultats de cette expérience :

14 novembre

Urines	Heures	Symptômes	Teinte des urines	Δ	NaCh par litre
A	8 h. 30	Rien	Normale	— 1°57	3 gr. 27
B	9	léger frisson	»	— 1°17	2 gr. 92
C	9 h. 40	grand frisson	très foncée	— 1°52	2 gr. 69
D	10 h. 15	fin du frisson	maxima	— 1°32	2 gr. 80
E	10 h. 45	sueurs	très foncée	— 1°32	2 gr. 60
F	11 h. 15	sueurs	»	— 1°57	2 gr. 34
G	midi	fin	moins foncée	— 1°52	2 gr. 45
H	1 h.	rien	moins colorée	— 1°50	2 gr. 10
I	2 h.	»	un peu colorée	— 1°27	1 gr. 63
J	3 h.	»	normale	— 1°42	1 gr. 63
K	5 h.	»	normale	— 1°57	1 gr. 86

15 novembre

L	9 h. 30	»	très foncée	— 1°62	4 h. 68

La cryoscopie des urines recueillies par sondage au moment de la crise a donc montré que ce point s'élevait, tandis que l'analyse chimique a mis en évidence l'abaissement du taux des chlorures à cette même occasion.

Les urines L du lendemain matin, redevenues très foncées, sans aucun autre symptôme, avaient retrouvé leur richessse normale (ou même supérieure) en chlorures.

Ces auteurs ont provoqué un autre accès encore plus démonstratif à cet égard dont voici le tableau résumé.

10 novembre

Urines	Heures	Symptômes	Teinte des urines	Δ	NaCl par litre
A	8h.	rien	normale	— 1°37	4 gr 97
B	9h.	grand frisson	rosée	— 0°92	4 gr. 15
C	9h. 30	crise	très foncée	— 0°89	2 gr. 74
D	10h.	fin	très foncée	— 0°75	1 gr. 81

Les urines examinées fréquemment en dehors des crises leur ont donné une cryoscopie moyenne de — 1°35 et une teneur en chlorures de 3 gr. 50 à 4 gr. 50 par litre, au maximum Δ égalait — 1°90 et le taux du chlorure de sodium était de 8 gr. 76 par litre. *L'appauvrissement des urines en chlorures et l'élévation du point de congélation au moment des crises d'hémoglobinurie étaient donc incontestables dans ce cas.*

Parallèlement à ces recherches, les mêmes auteurs ont déterminé sur plusieurs prises de sang l'abaissement du point de congélation du sérum et sa richesse

en chlorures. La richesse moléculaire du sérum leur a paru très variable aussi bien d'ailleurs que celle en chlorure de sodium (qui a même atteint une fois le chiffre colossal de 27 grammes par litre) et en équilibre instable même en dehors des crises. Ainsi donc, chez cette malade, la régulation de l'équilibre moléculaire du sang, se faisait, à n'en point douter, très difficilement.

Chez les cinq malades examinés par MM. Widal et Rostaine au cours de crises d'hémoglobinurie provoquées par le refroidissement, le taux de l'urée s'élevait dans l'urine à mesure que se développait la crise tandis que l'élimination des chlorures suivait une marche inverse.

Afin d'étudier rigoureusement ces variations, ils ont pris soin de recueillir l'urine par petites fractions au moyen d'une sonde à demeure, et d'interdire tout aliment ou boisson à leurs malades. C'est ainsi qu'ils ont vu chez l'un d'eux le taux de l'urée monter au cours de la crise de 13 gr. 47 à 21 gr. 13, 21 gr. 88 et 22 gr. 27 par litre, chiffre maximum pour redescendre à 21 gr. 34, 20 gr. 70, 19 gr. 13 et 13 gr. 16 tandis que le taux des chlorures baissait de 11 gr. 36 à 10 gr. 40 et 9 gr. 38 chiffre minimum pour remonter à 10 gr. 49 et 10 gr. 73. Chez un autre malade ils ont observé la même dissociation des courbes d'élimination en poids de l'urée et des chlorures, tandis que l'acide urique suivait une courbe parallèle à celle de l'urée, puisque son taux de 0 gr. 62, au début de la crise, avait atteint

son maximum 1 gr, 12 en même temps que l'urée pour descendre ensuite à 0 gr. 68. Mais au lieu d'observer des écarts de 5 à 10 grammes entre les poids extrêmes de l'urée ou des chlorures, l'amplitude de ses variations est d'autrefois beaucoup moindre et ne dépasse pas 2 à 3 grammes. C'est ainsi que chez un de leurs malades, le taux de l'urée monta de 21 gr. 25 à 23 gr. 61 pour descendre à 13 gr. 41, tandis que celui des chlorures baissait de 8 gr. 48 à 7 gr. 02 pour remonter à 9 gr. 63.

La période d'accroissement du taux de l'urée, après le refroidissement, dure environ deux heures ; mais elle peut persister beaucoup plus longtemps, jusqu'à trois heures et trois heures et demie, et quelquefois le taux de l'urée, à la fin de la crise, reste supérieur à celui du début.

D'une façon générale, l'ingestion d'eau modifie profondément le mode d'élimination de ces substances. Quelquefois, la dissociation des courbes de l'urée et des chlorures est normale au début ; puis, ces courbes, revenues à leur chiffre primitif, baissent parallèlement pour descendre souvent très bas. D'autres fois, au contraire, la courbe de l'urée, tout comme celle de l'acide urique, ne cesse de baisser du commencement à la fin de la crise, tandis que celle des chlorures évolue normalement au début pour descendre ensuite assez bas parallèlement aux autres.

On sait que, d'une façon générale, l'importance des crises provoquées est proportionnelle à l'intensité du refroidissement qui leur a donné naissance, qu'à

l'habitude l'albuminurie précède, accompagne et suit l'hémoglobinurie. Or, MM. Widal et Rostaine sont arrivés à conférer aux hémoglobinuriques une immunité temporaire et passive, en leur injectant du sérum de cheval préparé par inoculation de sérum humain. Chez de tels sujets, ils sont arrivés à provoquer, sous l'action du refroidissement, des crises absolument frustes, sans aucune trace d'albuminurie, mais avec dissociation des courbes d'élimination de l'urée et des chlorures. Chez l'un d'eux, le taux de l'urée passa de 24,21 à 26,13 pour descendre à 23,66, celui des chlorures descendit de 11,15 à 10,21 pour remonter à 11,71.

Fait extrêmement curieux, le sérum thérapeutique proposé par ces auteurs a donc prévenu les symptômes les plus alarmants de la crise comme l'albuminurie et l'hémoglobinurie, mais n'a impressionné que légèrement l'élimination de l'urée et des chlorures. Dans un tel cas, il était impossible d'expliquer ces troubles de l'élimination urinaire par l'encombrement des tubes contournés par l'hémoglobine, puisque les cylindres et les débris hématiques faisaient défaut ; la température des malades ne pouvait davantage entrer en ligne de compte. Comme on le voit, l'hémoglobinurie n'est pas le seul trouble d'élimination présenté pendant l'accès, pas plus d'ailleurs que l'albuminurie ; *il y a encore une dissociation toute particulière des courbes d'élimination des chlorures et de l'urée*, qui peut se présenter seule, *indépendamment des autres*.

Examen microscopique. — Après avoir étudié successivement, au point de vue physique et chimique, l'urine des hémoglobinuriques, pratiquons maintenant un examen microscopique des urines centrifugées.

On trouve dans l'urine un dépôt assez abondant qui se décompose sous le microscope en amas granuleux amorphes, à l'état de poussière, de blocs plus ou moins volumineux ou de cylindres brunâtres et grenus. Telle est la description de Harley.

Cette matière granuleuse brunâtre renferme surtout des urates ou des oxalates, et l'on sait qu'on a fait jouer un rôle prépondérant à cette oxalurie pour expliquer les altérations des globules rouges du sang et de leur matière colorante.

Mais, en dehors des sels que le dépôt renferme en grande abondance, le microscope montre encore des cristaux d'hématine (Gull) ou d'hématoïdine (Weale), les uns colorables en bleu par le ferro-cyanure de potassium et l'acide chlorhydrique, les autres simplement reconnus par leur coloration ocreuse et leur aspect refringent (Foix et Salin, Gilbert et Chabrol, Lévy-Valensi).

A ces cristaux s'adjoignent très souvent des cylindres hyalins ou granuleux quelques-uns même offrant les réactions des sels ferriques et aussi des globules rouges qui se présentent sous forme de stromas ou

d'ombres globulaires. Cette dernière constatation est des plus intéressantes, car il est assez fréquent d'observer, au cours de la crise, une hématurie urinaire minime qui se surajoute à l'hémoglobinurie, et cette donnée est, à première vue, contradictoire avec la définition classique qui exclut entièrement l'hématurie du cadre de la maladie de Harley.

C. — Le syndrome urinaire au cours des crises larvées

Certains accès sont atypiques, l'hémoglobinurie y fait parfois défaut et le diagnostic ne repose alors que sur le caractère paroxystique de la crise ; il s'agit de crises avortées. Il est, en particulier, une constatation des plus curieuses, c'est *la suppléance de l'albuminurie que l'on voit évoluer en l'absence de l'émission d'hémoglobine.* Ces accès légers, avortés, que caractérise la seule albuminurie, ont été surtout étudiés par Gireaudau. Bastianelli en a également observé des exemples. Ils débutent par de très légers frissonnements, où même par de simples baillements accompagnés d'une courbature légère à la suite desquels les urines deviennent très discrètement colorées par l'hémoglobine ou même sont simplement albumineuses.

Bristowe et Copemann dans l'intéressante observation qu'ils ont publiée en rapportent un cas typique. Ils envoyèrent leur malade faire une pro-

menade sur la terrasse de l'hôpital à midi alors que sa température était de 36°5 et son urine normale. Il resta dehors environ une heure. La journée était chaude, la température à l'ombre était de 11°4. Au retour du malade dans la salle, la fréquence du pouls et du rythme respiratoire furent déterminées tous les quarts d'heure et l'urine émise fut examinée aux mêmes intervalles. La température ne monta que très lentement et l'urine ne renferma à aucun moment la moindre trace de la matière colorante du sang ; par contre elle contenait une petite quantité d'albumine.

Voici d'ailleurs le tableau qui résume les observations de ces auteurs :

				URINE	
	Température	Pouls	Respiration	Albumine	Matière colorante du sang
	—	—	—	—	—
Avant l'expérience	36°5			point	
2 h.	35°6	76	14	point	ni réaction
2.15	36°2	82	18	»	de la
2.30	37°	73	17	traces	teinture
2 45	37°1	85	13	appréciable	de gaïac
3	37°1	85	15	appréciable	ni bandes
3.15	37°2	80	14	1/10	d'absorption
3.30	37°3	87	16	traces	à l'examen
3.45	37°3	82	15	traces	spectroscopique
4	37°9	82	14	rien	

Ainsi donc à l'occasion de cette crise larvée, on nota une élévation thermique, de l'accélération du pouls, quelques modifications du rythme respiratoire, et, surtout une albuminurie légère, ne s'accompagnant pas d'hémoglobinurie.

Siredey et Garnier ont également rapporté l'existence d'accès frustes chez leur malade. C'est ainsi qu'étant sortie vers une heure de l'après-midi par une température de 21 degrés, celle-ci éprouva, au bout d'une heure, des nausées, des baillements, une sensation de constriction épigastrique, des douleurs lombaires et un léger frisson. Elle regagna son lit, éprouva les mêmes symptômes pendant quelques instants, puis ceux-ci s'atténuèrent rapidement. Il s'agissait donc d'une crise larvée, l'urine n'avait qu'une teinte acajou et renfermait de l'albumine en quantité notable, tandis qu'au spectroscope on ne découvrait ni méthémoglobine ni urobiline. L'urine émise deux heures plus tard avait une couleur normale et ne renfermait pas d'albumine.

M. Chauffard de son côté, a fait les mêmes constatations sur un ancien paludéen, en réalisant l'expérience d'Ehrlich de la façon suivante : la main droite de ce malade pourvue d'une ligature serrée autour du poignet fut immergée dans de l'eau glacée pendant un quart d'heure. Les urines furent recueillies d'heure en heure depuis le début de l'expérience, à aucun moment on n'y décela d'oxyhémoglobine ou de méthémoglobine, mais une albuminurie légère se manifesta pour ne point tarder à s'atténuer et à disparaître. Le malade fut d'ailleurs sur le point d'avoir une crise, il frissonna, claqua des dents, eut des douleurs lombaires, mais l'accès avorta et ne se traduisit que par cette légère albuminurie paroxystique.

Foix et Salin ont aussi observé chez leur malade,

en dehors des grandes crises hémoglobinuriques, des accès avortés annoncés par une sensation de malaise et se traduisant par l'émission d'urines un peu hautes en couleur, légèrement albumineuses, laissant après centrifugation un culot de même aspect que celui des urines hémoglobinuriques, mais beaucoup moins important.

Comme on le voit ces accès frustes risqueraient fort de passer inaperçus si, chez les mêmes malades, il n'en survenait d'autres absolument typiques qui *permettent de les dépister*. Nous verrons plus loin l'importance séméiologique que l'albuminurie présente en pareil cas. Quant à la nature exacte de cette albuminurie, elle ne paraît pas avoir été recherchée par les auteurs.

CHAPITRE II

LES SYMPTOMES RÉNAUX DANS L'INTERVALLE DES CRISES

Ce chapitre est consacré à l'étude des tares rénales que l'on peut constater chez un malade atteint d'hémoglobinurie paroxystique dans l'intervalle des crises.

Ces tares rénales sont fort complexes, puisqu'elles peuvent se traduire tantôt sous forme d'une néphrite aiguë, tantôt sous les traits d'une néphrite chronique, voire même d'une simple albuminurie, continue ou intermittente.

A. — LES POUSSÉES DE NÉPHRITES AIGUË

Nous en avons observé un exemple des plus nets, chez un malade de M. le professeur Gilbert.

G..., Émile, vingt-cinq ans, garçon épicier. Salle Saint-Christophe n° 6, du *3 au 20 juin 1912.*

C'est au cours d'une poussée de néphrite aiguë que le malade entre à l'Hôtel-Dieu. Prostré, abattu,

accusant une céphalée violente, il dit éprouver dans la région lombaire de vives douleurs irradiées vers les flancs et vers le périnée. Le bocal d'urine ne renferme que 500 centimètres cubes d'un liquide rouge brun, où le premier examen révèle la présence d'une quantité notable d'albumine ; la recherche du pus à l'ammoniaque demeure négative.

Ces différents symptômes semblent avoir débuté trois jours auparavant, le vendredi 31 mai. Sans causes occasionnelles, sans refroidissement préalable, Emile G... a été pris de frissons, de fièvre, de troubles digestifs (anorexie, constipation) ; il a fait venir un médecin, pris un purgatif dont il ne peut préciser la composition et, depuis lors, la température a oscillé entre 38 et 39 degrés, tandis que le malade éprouvait des envies fréquentes d'uriner, n'aboutissant qu'à l'émission d'une faible quantité de liquide.

La langue est sèche, saburrale, rouge à la pointe ; pas de diarrhée ni de vomissements. Le pouls bat régulièrement à 92, et l'auscultation du cœur ne révèle qu'un souffle superficiel, parapexien, sans propagation, dont le timbre et l'intensité varient suivant la position du malade. La respiration est très légèrement accélérée, mais l'examen du poumon ne fournit aucun signe stéthoscopique.

En définitive, ce sont les douleurs lombaires et les troubles urinaires qui doivent avant tout retenir l'attention. Les douleurs particulièrement marquées de chaque côté du rachis, irradient vers le périnée. Cependant, le palper rénal ne laisse percevoir aucune

modification de volume et la pression de l'urètre, pratiquée d'arrière en avant, ne fait sourdre aucune gouttelette de pus. Ajoutons que le méat n'est pas tuméfié et qu'au toucher rectal la prostate n'est pas douloureuse, mais semble hypertrophiée.

Cette histoire banale de néphrite aiguë trouve son intérêt, lorsqu'on analyse les antécédents du malade. En l'interrogeant, on apprend qu'il a présenté jadis plusieurs crises d'allure assez particulière, qui rappellent en tous points l'accès d'hémoglobinurie.

Dès 1906, lorsqu'il s'exposait au froid, Emile G... éprouvait des malaises, des frissons accompagnés de claquements de dents, quelquefois même de légers étourdissements pouvant aboutir à une perte de connaissance de très courte durée. Puis il accusait des douleurs dans les lombes et une poussée fébrile, atteignant dans certains accès 39 ou 40 degrés. Ces symptômes bruyants s'atténuaient ensuite progressivement et lorsqu'ils avaient disparu, le malade était pris du besoin d'uriner. Les urines de la première miction offraient une couleur rouge clair ; elles se foncaient ensuite pour prendre une teinte rouge brun et laisser déposer un sédiment de couleur noirâtre. Au bout de quelques heures, les urines tendaient à s'éclaircir et, vers la fin de la journée, elles avaient repris leurs caractères normaux. Le rôle étiologique du froid, dans la genèse de ces accidents fut établi sans conteste à la Pitié dans le service de M. Babinski où le malade séjourna pendant l'hiver 1906-1907. Il semble qu'à ce moment l'on ait constaté de l'albu-

minurie dans l'intervalle des crises, car le malade fut soumis à un régime déchloruré.

L'année suivante, Émile G... partit au régiment, il fut réformé après un mois de service et, à plusieurs reprises, durant 1908, il présenta de nouveaux accès d'hémoglobinurie. Mais déjà il se soumettait à de grandes précautions évitant le froid et observant rigoureusement un régime lacto-végétarien. Il vit les crises s'espacer et même disparaître dans le courant de 1911, et à partir de cette époque l'influence du refroidissement ne sembla plus se manifester.

En dehors de ces commémoratifs, qui ne laissent aucun doute sur l'existence antérieure de crises d'hémoglobinurie, il convient de mentionner dans l'histoire d'Émile G... des signes manifestes d'un état cholémique. Son visage est d'une coloration brunâtre, présentant au niveau des pommettes et au pourtour des yeux une pigmentation spéciale, que rappelle assez bien le masque des femmes enceintes. Son sérum renferme 1 gramme de bilirubine pour 22.000 centimètres cubes (normalement 1 gr pour 36.500). Cependant le foie est légèrement augmenté de volume puisqu'il affleure la cinquième côte et déborde le plastron costal de deux travers de doigt. Plus encore que le foie, la rate est manifestement hypertrophiée : la palpation permet d'atteindre son pôle inférieur, et, à la percussion on reconnait que son aire de matité répond à 13 centimètres sur 10.

C'est sur ce double terrain, cholémique et hémoglobinurique, que la néphrite aiguë a fait son appa-

rition. Quelles en ont été les causes immédiates? A cet égard, il convient de citer comme facteurs possibles la syphilis et la blennorragie.

En 1907, à la suite des premières crises d'hémoglobinurie, le malade a contracté une uretrite qui après une phase aiguë de courte durée, a évolué vers la chronicité.

Le rôle de la syphilis est plus discutable. Émile G... nie tout antécédent spécifique; l'épreuve de Wassermann est négative. Cependant il présente au tiers supérieur de la jambe droite une ulcération arrondie, de la dimension d'une pièce de 1 franc, aux bords nets, à fond jaunâtre, bourbillonneux; deux autres ulcérations, d'un aspect identique siègent au tiers inférieur de la jambe et à un travers de doigt au dessus de l'interligne du coup de pied. Ces ulcérations se seraient constituées insidieusement, sans traumatisme, sans douleurs, dans les trois derniers mois. De plus, le tibia droit est manifestement hyperostosé au niveau de son épiphyse inférieure : la palpation n'en est pas douloureuse.

Pendant le séjour du malade à l'hôpital, différentes épreuves de laboratoire ont été pratiquées.

I. — *Examen du sang*

Résistance globulaire :

1. *Aux solutions hypochlorurées*

$H_1 = 48\text{-}50$. — $H_2 = 44$. -

2. *Aux sérums normaux* (4 malades)

Sans épreuve préalable du froid deux heures à 37 degrés. Pas d'hémolyse.

Après Donath et Landsteiner. Pas d'hémolyse.

3. *Aux sérums syphilitiques* (2 malades).

Sans épreuve du froid, deux heures à 37 degrés. Pas d'hémolyse.

Après Donath et Landsteiner. Hémolyse totale et simple agglutination.

Pouvoir hémolytique du sérum

Sous l'action du froid. Donath et Landsteiner :

Hémolyse les globules rouges normaux et ses propres globules, isolysines et autolysines.

Sans action du froid, deux heures à 37 degrés. Pas d'hémolyse.

II. — *Examen des urines*

5 juin. — Raies de l'hémoglobine. Culot de centrifugation : stromas globulaires, peu de granulations hemoglobiniques, quelques cylindres, albuminurie : 2 grammes.

11 juin. — Au spectroscope, raies de l'oxyhemoglobine ; une forte raie dans le bleu, deux faibles très pâles dans le rouge et le jaune. Culot de centrifugation : globules rouges et cylindres. Albuminurie, 0 gr. 30.

20 juin. — Urines claires, sans globules rouges, ni cylindres. Albuminurie 0 gr. 30.

Le malade est soumis à l'épreuve d'Ehrlich : point de modifications sanguines ou urinaires, mais légère modification du taux de l'albuminurie (0 gr. 60 dans les premiers échantillons d'urine).

Recherche de la perméabilité rénale (méthode de M. Achard

Le malade prend un cachet de 5 centigrammes de bleu de méthylène. Il élimine en vingt-quatre heures, 0 gr.034 (normalement 0 gr.025) Il semble que la perméabilité rénale soit très légèrement exagérée.

Voilà *donc une observation qui montre un fait assez rare : à savoir l'évolution d'une néphrite aiguë chez un malade atteint d'hémoglobinurie paroxystique à répétition.*

B. — LES SIGNES DE NÉPHRITE CHRONIQUE

Mais si les observations de néphrite aiguë sont rares, il n'est pas exceptionnel d'observer chez des hémoglobinuriques, dans l'intervalle des crises, une véritable néphrite chronique se traduisant tantôt par de l'albuminurie continue, tantôt par de l'albuminurie intermittente.

Dans ce groupe prend place une observation de Lépine relative à un alcoolique.

Chez ce malade, il existait des signes de néphrite chronique : polyurie, douleurs lombaires, bouffissure des paupières, œdème des membres inférieurs, albuminurie, cylindrurie, palpitations et bruit de galop. Ces signes furent accompagnés un moment d'accidents urémiques tels que l'oligurie, la céphalée, l'amblyopie et la dyspnée en rapport avec la bronchite albuminurique dont le sujet était atteint. Pendant le séjour de ce malade à l'hôpital, une série d'accès d'hémoglobinurie survenant sans malaise, furent observés sans que le froid parut influencer

parut influencer sur leur production, détail curieux l'albumine urinaire de ce malade était complètement précipitée par le sulfate de magnésie à saturation.

Le professeur Gilbert a publié de son côté avec M. Chabrol, une observation également intéressante à cet égard. Il s'agissait d'un cocher âgé de cinquante huit ans, dans les antécédents familiaux duquel on notait qu'un frère fut soigné pour une néphrite accompagnée d'albuminurie.

Le malade lui-même avait contracté la syphilis à l'âge de vingt ans.

A quarante-cinq ans, cet homme commença à souffrir de crises d'hémoglobinurie paroxystique *a frigore*. Etant cocher, il était de ce fait exposé au froid durant la mauvaise saison. Lorsqu'un vif refroidissement le saisissait, il était pris de frissons repétés, d'une sorte d'engourdissement général, portant particulièrement sur les extrémités et en même temps de douleurs lombaires. Se sentant incapable de faire son métier, il regagnait son domicile où l'on s'empressait d'allumer le feu. Mais il avait beaucoup de mal à se réchauffer. Les premières urines qu'il émettait dans ces conditions étaient très colorées, presque noires. A la seconde émission déjà, leur coloration était moins marquée, elle était seulement jaune rosée. Enfin elles reprenaient leur aspect normal. Le lendemain se déclarait un véritable subictère portant sur la peau, particulièrement à la face et sur les conjonctives. La durée en était de quelques jours

Dans l'intervalle des crises le malade se présentait avec un ensemble de symptômes qui faisaient diagnostiquer l'ictère acholurique simple dont il était atteint. De tout temps il avait constaté que son subictère variait d'intensité sous l'influence de la fatigue et du froid et à cet égard, il établissait une distinction très nette entre les crises atténuées qui se traduisaient par une recrudescence de l'ictère et les crises plus graves que révélait la coloration rouge des urines.

Le degré de la cholemie fut recherché à plusieurs reprises pendant un an, il ne descendit jamais au-dessous de 1 pour 16.000 de bilirubine (normalement 1 pour 36.500). Le foie était hypertrophié tout au moins dans son lobe gauche dont le bord inférieur effleurait presque l'ombilic, quant à la rate elle était perceptible à un travers de doigt du gril costal et mesurait en hauteur une matité de 12 centimètres.

La résistance globulaire semblait normale vis-à-vis des solutions hypochlorurées et des sérums humains normaux et syphilitiques.

Enfin le sérum du malade n'exerçait aucun pouvoir hémolysant ou agglutinant sur les globules mis à son contact quelle que fût la température 15°, 37° ou 0°. L'épreuve de Donath et Landsteiner était négative.

Depuis le mois de janvier 1909, les crises d'hémoglobinurie se produisaient sous l'influence du froid et il était facile de les provoquer en ayant recours à

l'épreuve d'Ehrlich. Si on recherchait à ce moment la résistance des hématies, elle était diminuée.

Avant l'action du froid	H^1=5o	H^2=46	H^3=1o
Immédiatement après l'épreuve d'Ehrlich.....	H^1=6o	H^2=56	H^3=4o
Deux heures plus tard.....	H^1=6o	H^2=56	H^3=4o

Cependant il n'existait pas d'hémoglobinemie et les différentes épreuves que l'on pratiquait avec le sérum restaient encore négatives. Deux heures après l'action du froid, le malade émettait des urines brun foncé, couleur malaga, il s'agissait manifestement d'une hémoglobinurie comme le montrait la phénolphtaleine et l'examen spectroscopique. Le culot de centrifugation ne renfermait point de stromas globulaires, mais il était formé de cylindres qui contenait de petites granulations jaunes refringentes, prenant en partie la réaction ferrique.

A la troisième heure, les urines avaient perdu leur coloration brunâtre et au spectroscope on ne percevait que difficilement les raies de l'oxyhémoglobine.

A la quatrième heure, toute trace de sang avait disparu.

Le lendemain des crises, le malade observait habituellement que la coloration jaune des téguments et des conjonctives s'était accentuée, MM. Gilbert et Chabrol ont pu vérifier cette augmentation de l'ictère après l'épreuve d'Ehrlich, le chiffre de cholémie qui atteignait avant cette expérience 1 pour 15.000 de bilirubine était monté quarante-huit heures plus

tard à 1 pour 5.000. La résistance globulaire était alors normale.

Chez ce malade, la présence dans les urines de cylindres et de granulations pigmentaires au moment des crises, la constatation de l'albuminurie, la diminution du taux de l'urée, des chlorures et de l'acide urique, le retard, l'élimitation du bleu de méthylène et le résultat positif fourni par l'épreuve de l'albuminurie provoquée sont autant d'arguments qui montrent l'existence d'une lésion rénale chronique et qui laissent supposer la part active et d'ailleurs morbide qui revient au rein dans le processus (1).

En dehors de ces cas absolument typiques de néphrite chronique associée à l'hémoglobinurie paroxystique, il en existe d'autres ou cette dernière affection est moins nettement caractérisée.

Ici se place une observation de Robin ayant trait à une femme de soixante-treize ans, présentant un retrécissement de la partie inférieure de l'estomac. Ce retrécissement se traduisait cliniquement par un certain degré d'intolérance gastrique, avec gastrite chronique et dilatation de cet organe ; il existait en outre de l'emphysème pulmonaire et de la bronchite.

L'examen des urines montra une diminution

---

1. Voici les résultats de l'analyse de 1500 grammes d'urine émise par ce malade en vingt-quatre heures.

Albumine	traces
Urée	12 gr.
Chlorures	1 gr.
Acide urique	0 gr. 30

notable du taux des matières extractives et de l'urée ainsi que la présence de traces d'albumine.

Ce fut au milieu de ces accidents que survint un accès d'hémoglobinurie qui dura quarante-huit heures et se jugea par une polyurie relative sous l'action d'un traitement approprié, mais la malade eut alors une pneumonie au troisième jour de laquelle on observa un nouvel accès d'hémoglobinurie avec diminution extrême de la quantité d'urine.

La malade mourut et, en dehors des lésions préalablement diagnostiquées l'autopsie montra l'existence d'une « néphrite interstitielle chronique de nature arterio-scléreuse intéressant la substance médullaire du rein sur la limite de la substance corticale. Nombre de glomérules avaient subi la transformation fibreuse, le tissu interglomérulaire intertubulaire était constitué par des éléments conjonctifs jeunes à la phase muqueuse. Ce tissu occupait les anciens espaces intertubulaires de Ludwig et était parcouru par des vaisseaux sanguins néoformés. L'épithelium des tubes contournés ne présentait pas beaucoup de lésions bien qu'il y eut dans les tubes des cylindres colloïdes.

Mais sur cette lésion chronique avait évolué manifestement dans les derniers jours de la vie une autre lésion. Cette dernière consistait en un œdème aigu congestif, dans ses limites de nombreux globules blancs avaient envahi le tissu conjonctif séparant les tubuli. Ces globules blancs étaient vivants, actifs, ils se coloraient en rouge intense par le picro-carmin,

nombres de glomérules montraient leurs anses vasculaires gorgées de globules blancs. Enfin certains tubes de Henle étaient remplis de ces mêmes globules. Dans les points intéressés on croyait avoir sous les yeux une néphrite scarlatineuse.

Ce rein déjà lésé par la néphrite interstitielle chronique fut annulé par un coup d'œdème aigu congestif procédant à la façon de celui qui constitue la lésion rénale type de la scarlatine.

La dilatation de l'estomac et le retrécissement œsophagien ayant très sensiblement géné l'alimentation et l'assimilation étant réduite, le rein n'avait à fournir qu'un faible travail, mais la congestion rénale survenue engendra concurremment de l'hémoglobinurie et une insuffisance d'excrétion génératrice elle-même d'urémie.

C. — LES ALBUMINURIES INTERMITTENTES

A côté des observations où la néphrite chronique se juge sinon par une albuminurie continue, du moins par des troubles profonds de l'excrétion urinaire (diminution des matières extractives, de l'urée, des chlorures) par la polyurie, l'hypertension artérielle, le bruit de galop, ou les œdèmes plus ou moins étendus, il en est d'autres beaucoup plus légers qui rentrent dans le cadre des albuminuries intermittentes depuis longtemps étudiées par

MM. Gilbert et Lereboullet à propos de la forme rénale de l'ictère acholurique simple.

Ces malades sont en quelque sorte héréditairement prédisposés au trouble rénal ainsi que le montre le caractère familial de cette affection ; on peut même parfois retrouver dans leurs antécédents tous les intermédiaires entre une albuminurie intermittente bénigne et une néphrite caractérisée.

Tantôt cette albuminurie est cyclique, tantôt elle est digestive, tantôt elle est liée à la station debout. Le taux de cette albuminurie surtout constituée par de la serine est faible puisqu'il ne dépasse pas 0 gr. 50 par litre et les malades qui en sont atteints sont en même temps des cholémiques.

L'urobilinurie et l'indicanurie y sont fréquentes, d'autre part le taux d'élimination de l'urée et des phosphates est égal sinon supérieur à la normale tandis que celui de l'acide urique et des chlorures paraît plutôt diminué ; exceptionnellement on rencontre les petits signes du brightisme.

Chez ces individus, l'élimination du bleu de méthylène est quelquefois normale, d'autrefois plus ou moins retardée, prolongée ou intermittente. Souvent même l'albuminurie intermittente est le seul symptôme.

C'est dans ce groupe que trouvent place les observations de MM. Foix et Salin, Levy-Valensi.

Chez le malade de MM. Foix et Salin qui présentait les attributs de l'ictère par hyperhémolyse (grosse rate, teinte cholémique normale, fragilité

globulaire minime, hématies granuleuses, épreuve de Donath et Landsteiner négative, fragilité globulaire spéciale aux sérums normaux) l'albuminurie accompagnée de cylindrurie granuleuse au moment des crises persistait seule d'une façon intermittente en dehors d'elles.

De même M. Lévy-Valensi, dans deux autres cas d'hémoglobinurie paroxystique sensiblement identiques au précédent (il s'agissait en effet d'individus atteints d'ictère hémolytique par défaut de résistance globulaire, sans hémolysines dans le sérum), a observé l'existence d'une albuminurie intermittente en dehors des crises.

On a noté dans quelques observations *le caractère héréditaire et familial de l'hémoglobinurie*, c'est pour ce motif qu'elle a été rapprochée de l'albuminurie orthostatique et à cet égard M. Comby rapporte l'histoire d'une fillette chez laquelle le seul fait de quitter la position horizontale, de se lever du lit suffisait pour provoquer un accès immédiat.

Cette fillette de huit ans entra à l'hôpital Trousseau le 18 octobre 1894, pour une hémoglobinurie remontant à cinq ans. A cette époque l'enfant ,après une sortie par un temps froid, aurait présenté du tremblement, du trismus et le lendemain aurait rendu des urines couleur vin de malaga. Tous les hivers depuis lors, elle avait eu des accès semblables, très intenses, avec céphalée, refroidissement et cyanose

des extrémités. L'intensité et le nombre des accès allaient en augmentation chaque année.

Au moment de l'entrée à l'hôpital, la fillette était pâle, amaigrie, elle se plaignait de la tête, ses urines étaient rouges. Pour éviter le retour des accès qui étaient incessants on maintint l'enfant au lit.

A la fin de décembre, M. Comby prescrivit 0 gr. 50 puis 1 gramme d'iodure de potassium par jour. L'enfant suivit ce traitement pendant trois mois. Après quinze jours de cure iodurée, on fit lever la malade dans la salle pendant quelques heures, elle n'eut plus d'accès. Vers la fin de janvier 1895 le thermomètre ayant baissé brusquement et la salle étant mal chauffée, l'enfant eut un accès très intense avec douleurs et cyanose des pieds et des jambes, tremblement général, claquement des dents ; elle émit en abondance des urines foncées. Après la crise, persista une polyurie importante avec dépôt d'urates quelq e fois même la polyurie précéda les accès et permit de les prévoir. Au moment des accès la température rectale était de 38°6 et la pâleur était grande. Dans les jours qui suivirent cette crise, cependant, l'hypoglobulie n'était pas excessive, car on trouva 3 millions et demi de globules par millimètre cube.

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE PATHOGÉNIQUE

CHAPITRE PREMIER

DONNÉES ANATOMIQUES

Les données anatomiques font pour ainsi dire défaut, dans la description de la maladie de Harley. Il est exceptionnel, en effet, que l'on ait eu l'occasion de pratiquer l'examen anatomique du rein au moment de la crise et l'on comprend d'ailleurs que la répétition des accès ne soit pas mortelle, car ceux-ci ne surviennent qu'à intervalles plus ou moins éloignés au cours de la saison froide, pour disparaître complètement en dehors d'elle, en sorte que si l'hémoglobinurie s'accompagne d'un certain degré d'anémie due à la destruction d'assez nombreuses hématies à l'occasion de chaque crise, l'organisme a le temps de réparer ses pertes dans leur intervalle et durant la saison chaude.

Dans l'unique cas d'hémoglobinurie paroxystique ayant déterminé la mort, que possède la littérature médicale, MM. Dieulafoy et Widal ont trouvé à l'autopsie des reins présentant une couleur sepia très marquée dans toute la substance corticale. Au microscope les glomérules étaient indemnes, les cellules des tubes contournés et des branches montantes de Henle, ayant subi la tuméfaction trouble,

présentaient seules une infiltration hémoglobinique complète, de grosses granulations hémoglobiniques se rencontraient même dans l'aire des tubes. La localisation était bien celle des pigments qui dissous préalablement dans la circulation générale sont éliminés par le rein. Les recherches des physiologistes nous ont appris en effet, après la célèbre expérience de Heidenheim, que c'est au niveau de l'épithélium des tubes contournés et des branches ascendantes de Henle que sont secrétées la plupart des substances qui entrent dans la composition de l'urine.

Des observations à peu près semblables ont été faites dans des cas d'hémoglobinurie non paroxystique.

C'est ainsi que M. Lion, dans un cas d'hémoglobinurie produite par une infection due au proteus, a constaté la pigmentation hémoglobique des cellules tubulaires et la présence d'amas de pigment dans la lumière des tubes,

M. Dalché, à l'autopsie d'un jeune homme qui s'était empoisonné au moyen d'acide pyrogallique et qui mourut au quatrième jour de son intoxication, a trouvé une coloration brun foncé du parenchyme rénal, surtout de la substance corticale. L'examen histologique, fait par M. Brault, a révélé la présence dans les canaux collecteurs de masses constituées par la coalescence de globules rouges; des blocs périphériques qui donnaient la réaction micro-chi

mique du fer se trouvaient aussi dans la cavité des tubes contournés, mais ici l'épithelium rénal ne renfermait aucune poussière ferrugineuse.

M. Hayem a rapporté un cas de méthémoglobinurie de cause indéterminée, dans lequel le sang ne présentait d'ailleurs aucune trace d'hémolyse et dans lequel la mort étant survenue au bout de plusieurs jours d'oligurie, l'examen histologique des reins fit voir les tubes obstrués par une substance brun jaunâtre venant du sang et l'épithélium bourré de pigment hématique semblable à celui de la lumière de tubes; les glomérules étaient intacts.

Dans l'hémoglobinurie provoquée expérimentalement par injection d'un sérum hétérolytique, on a surtout observé au niveau des reins des lésions de cytolyse. Les tubes les moins atteints étaient bordés de cellules gonflées et comme vacuolaires, le noyau était fortement teinté, parfois picnotique, sur les tubes les plus atteints la partie apicale de la cellule était abrasée. formant au centre des tubes un magma granuleux, tandis que la partie basale restait accolée à la paroi tubulaire.

On trouvait parfois des noyaux dans les débris granuleux qui remplissaient la cavité tubulaire.

Le tissu interstitiel était congestionné, on pouvait y voir quelques hémorragies intertubulaires. L'aspect des cellules, des anses de Henle était analogue au précédent le noyau prenait vivement les colorants, le protoplasma était acidophile comme s'il était imbibé d'hémoglobine.

Les tubes droits avaient une lumière élargie, les vaisseaux qui les séparent étaient bourrés de globules rouges, si bien qu'il semblait tout d'abord qu'il y eut là une vraie hémorragie, la cavité du tube droit renfermait les mêmes débris granuleux teintés vivement en rose par l'hémoglobine qui donnaient lieu à la formation de cylindres rénaux granuleux de nature et d'aspect caractéristique.

Par contre, les recherches expérimentales n'ont pas permis de découvrir la moindre pigmentation hémoglobinique des cellules tubulaires, au moyen même des réactifs les plus sensibles comme la benzidine et MM. Achard et Feuillié ont dû, pour obtenir quelques grains ferriques dans les cellules des tubes contournés, injecter dans le rein par l'uretère de l'hémoglobine sous forme de sang laqué ramené à l'isotonie, lier l'uretère et sacrifier ensuite l'animal au bout de quelque jours.

Ces auteurs ont même établi que si l'examen des reins des animaux en expérience, aussitôt après la mort, ne permettait pas d'observer la moindre granulation ferrique dans l'épithélium des tubes, il suffisait d'en pratiquer l'autopsie vingt-quatre heures après, pour constater que les cellules des tubuli ou tout au moins celles des tubes dilatés par l'injection du liquide hémoglobinique, étaient parsemées d'une fine poussière de granulations que la réaction délicate de la benzidine caractérisait comme du pigment sanguin.

En raison du fait que les glandes peuvent être des

organes aussi actifs pour la résorption que pour la sécrétion, ces auteurs se sont demandés, s'il ne s'agissait pas plutôt de résorption du pigment sanguin ou d'altérations cadavériques.

Par analogie avec les lésions rénales observées chez l'homme, l'objection est certainement séduisante, néanmoins les injections intraveineuses de ces auteurs n'ont été renouvelées qu'un nombre très limité de fois sur les mêmes animaux, ce qui nous éloigne assez de l'hémoglobinurie paroxystique de l'homme, où les crises sont très fréquentes, du moins au cours de la saison froide. On ne s'explique d'ailleurs pas bien pourquoi l'activité de résorption de l'épithélium rénal, ou ses altérations cadavériques auraient été si électives chez l'homme au point de n'intéresser que les tubes contournés et les branches ascendantes de Henle, alors que le liquide urinaire chargé de pigment sanguin stagnait aussi bien à leur niveau qu'à celui des glomérules, des branches descendantes de Henle, des pièces d'union et des tubes collecteurs sous une tension inférieure à celle des expériences de MM. Achard et Feuillié. Il ne nous paraît donc pas que l'on puisse méconnaître la valeur de l'interprétation que MM. Dieulafoy et Widal ont donné de leur observation, d'autant plus que le siège de cette infiltration hémoglobinique coïncide avec la partie des tubes urinifères que les physiologistes nous ont appris être essentiellement secrétrice.

CHAPITRE II

LE MÉCANISME DE L'INTERVENTION RÉNALE

L'intervention rénale a été diversement comprise par les auteurs qui ont envisagé la pathogénie de l'hémoglobinurie paroxystique essentielle.

Le rein joue-t-il le rôle d'un simple filtre vis-à-vis de l'hémoglobine?

Représente-t-il au contraire l'organe électif de la destruction des hématies? Nous allons envisager successivement ces deux hypothèses.

A. — LE REIN-FILTRE

L'une des conceptions qui pendant longtemps conserva la plus grande faveur admettait qu'au cours de la crise le plasma était fortement teinté par l'hémoglobine dissoute.

Suivant cette hypothèse, le rein n'intervenait qu'à titre secondaire pour éliminer passivement à la façon d'un simple filtre, la substance colorante mise en liberté en dehors de son parenchyme.

La théorie de l'hémoglobinémie reposait sur l'examen direct du sérum au moment de la crise ou lors de l'épreuve d'Ehrlich ; elle trouva un grand crédit, à la suite des premières observations de Lépine, Salle et Rodet jusqu'au jour où M. Hayem mentionna les causes d'erreur qui interviennent dans la recherche de l'hémoglobine dissoute dans le sang circulant.

M. Hayem a attiré particulièrement l'attention sur un phénomène passé inaperçu jusque-là et qui a été retrouvé dans la suite : celui de la redissolution plus ou moins complète du caillot dans le sérum, phénomène tout à fait spécial à la maladie de Harley et susceptible de fausser les résultats d'un examen tardif. Il se produit au bout d'un temps variable, mais ne dépassant pas en général vingt-quatre heures.

Cette particularité des plus curieuses était très nette au moment des crises chez une femme dont Hayem examina le sang. Celui-ci recueilli dans une éprouvette se coagulait rapidement, et laissait transsuder du sérum, au bout de trois quarts d'heure, mais au bout de quatre heures, le caillot était complètement redissous. La première fois que cette recherche fut faite, le sang n'avait été revu que vingt-quatre heures après et on avait cru qu'il était resté liquide. Il fallut un second examen pour s'assurer que la coagulation avait bien lieu, mais qu'elle avait été suivie de la redissolution du caillot. Celle-ci ne se produisit qu'avec le sang recueilli pendant les accès ;

en dehors des crises, le caillot sanguin restait rétracté comme à l'état normal.

MM. Siredey et Garnier ont établi également que le laquage du sérum *in vitro* se faisait rapidement, mais aussi progressivement par disparition d'un certain nombre d'hématies pendant la séparation du sérum d'avec le caillot. La première goutte de sérum exsudée est normale, mais bientôt la coloration rose ou rouge-cerise du sérum se propage de proche en proche, présentant son maximum au voisinage du caillot et s'atténuant progressivement en s'éloignant. Cette dissolution peut aller d'ailleurs jusqu'à la disparition plus ou moins complète du caillot, dont il peut même ne pas rester le moindre débris.

Ces remarques permettaient de supposer que l'hémoglobinémie constatée jusqu'alors pouvait n'être qu'apparente. Pour le démontrer, il fallait, fixer le sang sur le vif au moyen de liquides appropriés (solution d'un sel neutre, oxalate neutre d'alcali surtout, liquide de Marcano, solution de fluorure de calcium à 3 o/oo, etc.) et le centrifuger afin de séparer le plasma des globules.

Or, en procédant ainsi, il est exceptionnel d'observer la coloration rouge-cerise du plasma, qui avait frappé l'attention des premiers observateurs au moment des crises.

C'est ainsi que l'hémoglobinemie recherchée chez la malade de MM. Courmont, Morel et André, par

les procédés ordinaires (simple dépôt du sérum ou centrifugation) paraissait exister pour le sang recueilli pendant les crises et manquer, du moins se produire beaucoup plus lentement, pour le sang recueilli en dehors d'elles. Mais ce n'était qu'une apparence, l'hémoglobinemie de cette malade était un phénomène qui se produisait *in vitro* dans le sérum, mais qui n'existait pas *in vivo* dans le plasma. Les auteurs l'ont démontré de la façon suivante. Au moment d'une crise, ils firent tomber quelques gouttes de sang dans deux tubes contenant chacun 6 centimètres cubes d'eau salée. L'un de ces tubes contenait en plus 1 centimètre cube de formaline (formol à 40 o/o). Dans l'autre, la formaline ne fut ajoutée que quinze minutes plus tard. Après centrifugation, le premier tube donna un sérum clair, le second un sérum laqué. Comme on le voit, il a suffi de fixer immédiatement les globules par le formol pour empêcher le laquage de se produire. On est donc en droit de conclure que l'hémoglobinémie ne préexistait pas dans cette observation.

L'hypothèse de l'hémoglobinémie n'en a pas moins conservé des partisans, c'est ainsi que pour MM. Widal et Rostaine, le laquage du sang est certain. En faisant tomber dans 5 centimètres cubes de liquide de Marcano 15 gouttes de sang recueillies dans la veine de plusieurs malades en pleine crise d'hémoglobinurie, au moment précis où l'urine commençait à se colorer, ces auteurs ont observé

après centrifugation immédiate une teinte fortement rosée, mais transitoire du liquide séparé du culot hématique. Cette hémoglobinémie transitoire et peu marquée risquait fort de passer inaperçue.

A côté de cette opinion qui s'accommode fort bien de l'hypothèse du rein filtre, puisqu'on peut toujours en regard du faible degré de cette hémoglobinemie attribuer au rein un pouvoir de concentration et expliquer par là même, la teinte rouge très accentuée que prennent les urines au moment des accès, un très grand nombre d'auteurs admettent qu'on n'observe aucune hémoglobinemie, ce qui constitue une première objection.

A cette première objection s'en ajoute une seconde, celle de la faible diffusibilité de l'hémoglobine sanguine.

Ponfick, en injectant dans les veines d'animaux du sang dissous par congélation, provenant d'un animal de même espèce, a vu que les injections massives déterminaient la mort de l'animal en expérience, que l'injection de doses trop faibles se traduisait par une simple polycholie et par de l'ictère, le foie suffisant a débarrasser l'organisme de l'hémoglobine en excès dans le plasma, enfin il a reconnu que les doses correspondant environ à une dissolution de 1/60 de la masse du sang déterminait l'apparition d'hémoglobinurie.

Camus et Pagniez ont repris et précisé depuis ces recherches. Ils ont essayé par tâtonnement

d'injecter la quantité d'hémoglobine propre nécessaire et juste suffisante pour qu'il en passe dans l'urine, et ils ont vu que l'élimination de cette substance se produit quand la quantité injectée équivaut au 1/57 de la masse totale des globules.

Ils ont également vu que l'ablation de la rate et la suppression du foie au point de vue circulatoire n'influaient en rien sur l'hémoglobinurie ainsi provoquée, pas plus d'ailleurs que les modifications de la pression sanguine, il leur a paru au contraire que ce passage était dû à l'action élective des cellules du rein pour l'hémoglobine et qu'il était encore sous la dépendance de la tension osmotique de l'hémoglobine libre dans le sang circulant.

Pour MM. Achard et Feuillie, l'hémoglobine est un corps peu diffusible et non dialysable qui traverse fort difficilement le rein lorsqu'elle est obtenue par cristallisation, il faut alors pour obtenir l'hémoglobinurie en introduire dans le plasma d'énormes quantités. Le passage à travers le rein est un peu moins difficile, mais encore malaisé quand l'hémoglobine se présente sous forme de sang laqué isotonisé, c'est-à-dire quand elle est accompagnée des produits de désintégration des hématies, doués d'une action toxique propre pour cet organe.

Salin qui a repris les expériences de Ponfick, de Camus et de Pagniez, en se servant de sang dissous centrifugé et additionné de chlorure de sodium ou de sulfate de soude, afin de le débarrasser des déchets de stromas globulaires particulièrement toxiques

pour les lapins en expérience, est arrivé au chiffre de 1/50 du poids du sang, chiffre très voisin de ceux fournis par les auteurs précédents, il a montré en outre que ni les substances diurétiques, ni les substances néphrotoxiques, ni le refroidissement, ni les actions combinées de ces divers facteurs ne favorisent ou n'empêchent le passage à travers le rein de l'hémoglobine injectée dans la circulation.

Voilà donc une deuxième objection à la conception du rein filtre. Pour que cette hypothèse fût acceptable en effet, il faudrait que le plasma des malades fut fortement teinté en rouge au moment des crises. Or, non seulement il ne l'est pas le plus souvent, mais encore, lorsqu'il existe une teinte rouge, celle-ci est peu intense.

Cette objection n'est point sans valeur et l'on comprend que MM. Camus et Pagniez, aient été conduits à faire intervenir non plus l'hémoglobine sanguine, mais une hémoglobine plus diffusible, l'hémoglobine musculaire, assimilant ainsi la maladie humaine à la maladie de Lucet chez le cheval.

Ces auteurs se sont d'abord attachés à démontrer la plus grande diffusibilité de l'hémoglobine musculaire par rapport à l'hémoglobine globulaire et son passage à travers le rein.

Dans ce but, ils ont réalisé deux séries d'expériences.

Dans l'une ils ont injecté dans les veines de chiens du suc musculaire et de l'extrait de muscle cardiaque

d'animaux de même espèce, et ils ont obtenu de l'hémoglobinurie sans qu'il y eût pour cela de modification apparente de la couleur du plasma, la quantité d'hémoglobine musculaire injectée était inférieure à celle d'hémoglobine globulaire nécessaire pour obtenir le même résultat, la quantité d'hémoglobine urinaire obtenue fut inférieure à celle injectée.

Dans l'autre, ils se sont attachés à montrer que dans leurs expériences, c'était bien l'hémoglobine du muscle qui traversait le rein et non pas celle des globules.

Ces auteurs purent conclure, en se basant sur ces expériences, à la possibilité d'une hémoglobinurie musculaire expérimentale et à l'origine musculaire de l'hémoglobine urinaire ainsi obtenue.

Cependant la conception de MM. Camus et Paigniez devait être combattue à son tour. MM. Achard et Feuillie, en effet, ont montré que le suc musculaire de chien obtenu par broyage, provoque l'hémoglobinurie même lorsqu'il renferme une proportion d'hémoglobine très inférieure à celle que doit contenir le sang laqué pour la déterminer.

Bien plus, l'injection de suc de muscle blanc de lapin, de même que l'injection de suc leucocytaire sont encore capables de produire ce même résultat.

MM. Camus et Pagniez ayant objecté que les préparations de suc musculaire obtenues par les auteurs précédents étaient beaucoup plus toxiques que celles qu'ils avaient obtenu eux-mêmes, ayant

d'autre part insisté sur ce fait que l'anesthésie de l'animal leur avait permis d'éviter tout saignement de la vessie attribuable à une sonde à demeure, MM. Achard et Feuillie ont repris leurs expériences sur le suc musculaire avec la technique des auteurs précédents ils ont obtenu des résultats identiques à ceux qu'ils avaient mentionnés la première fois, à cette seule différence que l'injection étant moins toxique, ils n'ont plus observé d'oligurie, ni d'anurie.

MM. Camus et Pagniez ont encore invoqué en faveur de la plus grande diffusibilité de l'hémoglobine musculaire le fait qu'ils ont obtenu de la méthémoglobinurie en injectant de la méthémoglobine musculaire.

MM. Achard et Feuillie ont repris ces expériences, ils ont injecté de la méthémoglobine obtenue en partant soit du sang laqué, soit du suc musculaire, dont l'hémoglobine était transformée en méthémoglobine par l'addition lente d'une solution de ferricyanure à 1 pour 50, ou sous l'action des rayons ultrat-violets et ils ont constaté que l'urine hémoglobinurique obtenue ne donnait à l'examen spectroscopique que les deux bandes d'absorption de l'oxyhémoglobine. Ces auteurs supposent que la différence des résultats obtenus par MM. Camus et Pagniez tient à ce qu'ils ont dû méthémoglobiniser leur hémoglobine avec une dose trop forte de ferricyanure, dont l'excès éliminé au niveau du rein expliquerait la petite quantité de méthémoglobine observée par eux dans l'urine.

MM. Achard et Feuillie ne voient pas davantage pourquoi l'hémoglobine musculaire serait plus diffusible que l'hémoglobine globulaire puisqu'aucun caractère physico-chimique ne les distingue l'une de l'autre.

D'autre part, l'élimination de l'hémoglobine musculaire aurait varié considérablement dans leurs expériences, puisqu'elle aurait passé de 5, 8 à 344 pour 100 d'hémoglobine injectée. Pour comprendre ces résultats, on doit admettre que l'animal a fourni le supplément de matière colorante.

D'ailleurs, la toxicité de la simple macération de muscle obtenue suivant la technique de MM. Camus et Pagniez est certaine, MM. Achard et Feuillié ont réussi en effet à retarder et à diminuer l'hémoglobinurie ainsi provoquée expérimentalement en précipitant une partie de la matière colorante ou des albumines de ces extraits au moyen du phosphate de soude, du chlorure de sodium à saturation ou de l'action des rayons ultra-violets agissant plus ou moins longtemps.

En résumé, il semble d'après MM. Achard et Feuillée, que l'injection intraveineuse du suc musculaire d'hémoglobine ou de méthémoglobine musculaire, provoque l'hémoglobinurie, non pas en raison de la diffusibilité plus ou moins grande de ces substances, mais par suite de l'action toxique de ces sucs sur la substance corticale du rein.

B. — Le rein destructeur de globules

A l'heure actuelle on tend à abandonner la théorie du filtre rénal par hémoglobinémie et l'on revient à une conception dont M. Robin avait été autrefois l'un des promoteurs, la théorie rénale proprement dite.

Suivant cette théorie, le rein ne doit plus être envisagé comme un simple émonctoire, il joue un rôle actif dans la genèse de l'hémoglobinurie, en provoquant lui-même la libération de l'hémoglobine.

Un certain nombre de *constatations cliniques* viennent à l'appui de cette conception : c'est d'abord *l'évolution de la crise* avec son début brusque, les frissons, la céphalée, les nausées et quelquefois les vomissements, les œdèmes localisés aux régions exposées au froid et surtout l'endolorissement de la région lombaire qui est constamment décrit au début de l'accès, avant l'apparition de tout autre symptôme. Ce sont encore l'élévation thermique, une légère accélération du pouls et du rythme respiratoire, la diminution de la quantité des urines, leur couleur foncée, l'apparition d'albumine précédant celle de l'hémoglobine, l'accompagnant, et persistant plus ou moins longtemps après elle, la présence de cylindres hyalins, épithéliaux, granuleux (certains même donnant les réactions histo-chimiques des sels de fer) et de globules blancs dans l'urine au moment

des crises. Tous ces caractères tendent à rapprocher les accès hémoglobiniens de la congestion rénale que l'on observe au cours d'une poussée légère de néphrite aiguë.

L'apparition des crises avortées alternant avec les accès normaux ou survenant à l'occasion d'un refroidissement local provoqué, se traduisant par des frissons, des baillements, une légère courbature et l'apparition d'albumine dans les urines qui restent claires, sans donner de bandes d'absorption à l'examen spectroscopique, sans même donner de résultats positifs au moyen de réactifs aussi sensibles que ceux de Mayer ou de Weber plaident encore en faveur d'une intervention active du rein.

Mais il y a plus, à la suite de ces manifestations qui appartiennent en propre au tableau clinique de l'accès, on peut voir s'installer, dans l'intervalle des crises, comme chez le malade que nous avons observé à l'Hôtel-Dieu, *une néphrite aiguë de grande intensité*.

Les cas ne sont pas rares d'ailleurs, où l'on observe dans les mêmes conditions une *véritable néphrite chronique* se traduisant par de la polyurie des douleurs lombaires, des œdèmes, de l'albuminurie, de la cylindrurie et du bruit de galop, pouvant même s'accompagner d'accidents urémiques, comme les observations de MM. Lépine, Robin et Hayem en fournissent la preuve.

Cet ensemble de données met hors de doute l'exis-

tence d'une lésion rénale héréditaire ou acquise chez les hémoglobinuriques.

On comprendrait mal d'ailleurs, sans invoquer l'intervention active de l'épithélium du rein, l'existence dans les urines au moment des crises de cylindres granuleux donnant la réaction histo-chimique du fer, comme l'ont observé MM. Foix et Salin, Levy-Valensi, Gilbert et Chabrol.

Les mêmes considérations s'appliquent à la constatation de la *méthémoglobinurie, en l'absence de la méthémoglobinémie.*

C'est ainsi que la méthémoglobine n'existait pas dans le sang du malade de Hayem, tandis que l'urine obtenue au fur et à mesure de son émission au moyen d'une sonde à demeure en renfermait. Cette urine n'avait d'ailleurs aucune action méthémoglobinisante sur les propres globules du malade. Cette constatation est d'autant plus intéressante que MM. Achard et Feuillié, injectant dans les veines d'animaux à reins normaux de l'hémoglobine globulaire ou musculaire plus ou moins pure ou des sucs cellulaires divers, n'ont pas obtenu de méthémoglobinurie. Détail curieux, nous avons déjà vu que ces auteurs injectant de la méthémoglobine musculaire ou globulaire ont obtenu de l'hémoglobinurie et qu'ils mettent les résultats discordants obtenus sur ce point par MM. Camus et Paigniez sur le compte de l'excès probable de ferrocyanure de potassium employé par eux pour méthémoglobiniser leur hémoglobine.

On en peut dire autant *de l'urobiline* dont l'existence dans le sang n'est pas habituellement admise, tandis que MM. Gilbert et Herscher ont montré, en 1902, qu'en ajoutant à une solution de bilirubine de la pulpe de rein on obtient de l'urobiline.

Quant à l'hématine acide signalée quelquefois elle paraît provenir de la transformation intraurinaire de l'hémoglobine. L'expérience suivante de Bristowe et Copemann vient confirmer cette opinion. « Cette expérience fut faite dans le but de savoir s'il était possible d'obtenir de l'hématine acide artificiellement, par action de l'urine sur le sang.

Un peu d'urine fut émise par leur malade dans un petit flacon jusqu'à ce qu'il fut presque plein, ce flacon fut alors recouvert d'une membrane de caoutchouc et placé à l'étuve à 37 degrés. L'urine était parfaitement claire, de réaction acide et de densité 1.025. Un lapin ayant été tué, son sang fut recueilli, défibriné et laqué par plusieurs congélations et réchauffements successifs en évitant ainsi l'usage de toute substance chimique. Il fut alors lentement filtré sur plusieurs épaisseurs de papier et on le laissa tomber goutte à goutte dans l'urine. Lorsque celle-ci fut bien colorée le couvercle fut replacé sur le flacon plein et celui-ci fut abandonné à l'étuve pendant le temps au bout duquel le malade émettait le premier échantillon d'urine sanguinolente après son exposition au froid. En prélevant alors une petite partie du contenu du flacon, la couleur en parut tout à fait différente de celle de l'hémoglobine employée et en

l'examinant au spectroscope les bandes d'absorption de l'hématine acide étaient bien visibles, la large bande d'absorption dans le bleu était même mieux marquée que d'habitude ».

MÉCANISME DE LA CONGESTION RÉNALE

Suivant une opinion ancienne, les phénomènes rénaux de l'hémoglobinurie seraient subordonnés à une véritable congestion rénale, provoquée elle-même par le spasme réflexe des vaisseaux périphériques sous l'influence du froid, ce rôle du système nerveux et le mécanisme du réflexe qui provoque la crise a été bien mis en lumière dans l'observation du malade de Chauffard qui spécifiait nettement que c'était beaucoup moins l'action directe du froid que celle du refroidissement qui provoquait l'apparition de la crise et que la sensation de refroidissement une fois perçue l'accès était inévitable et se montrait avec des caractères à peu près constants.

Cette congestion dont la cause n'est pas univoque, puisqu'elle peut survenir encore à l'occasion d'une marche prolongée ou d'un exercice physique pénible, s'accompagnerait de petites hémorragies glomérulaires et secondairement la destruction des globules rouges extravasés expliquerait à la fois leur absence dans les urines et l'apparition de l'hémoglobinurie.

MÉCANISME DE L'HÉMOLYSE

D'une interprétation plus délicate est la destruction des globules extravasés. D'après certains auteurs,

cette destruction pourrait s'effectuer dans les urines, ou dans le glomérule, qu'il s'agisse d'urines toxiques ou d'urines osmonoscives ; pour d'autres, elles seraient l'effet de véritables hémolysines sécrétées par le rein.

1° L'hémolyse urinaire. — Au *point de vue toxique*, van Roosen d'Amsterdam fut le premier à admettre que les hématies étaient détruites au niveau du rein par l'acide oxalique de l'urine, cette opinion n'a plus aujourd'hui qu'un intérêt historique.

Camus de son côté a montré que l'acide hippurique est un globulicide puissant à doses assez faibles, que son action est rapide, un quart d'heure suffit, et qu'elle entraîne la disparition de la teinte rose de l'hémoglobine, la solution devient en effet jaunâtre et les raies de l'oxyhémoglobine vont en disparaissant.

Cuffer et Regnard ont montré que le carbonate d'ammoniaque et la créatinine possèdent *in vivo* comme *in vitro* une action destructive vis-à-vis des globules rouges.

Les matières colorantes de l'urine paraissent aussi globulicides bien qu'on ne puisse pas être aussi affirmatif sur ce point, étant donné que le noir animal peut enlever plus qu'elles

Mais le principal facteur de la destruction des globules est *certainement l'osmonoscivité.*

Hamburger a montré, en effet, que des hématies placées dans une solution saline de faible concentration abandonnent leur matière colorante à cette solution, qui par suite se colore plus ou moins en rouge.

Si l'on augmente progressivement le titre de la solution, on arrive à un degré de concentration tel que cette sortie de l'hémoglobine hors des globules est empêchée, la solution reste incolore. Si on dépasse notablement le taux de cette concentration optima, les globules se rétractent et se ratatinent.

Or, d'une façon générale, l'urine est un mauvais milieu pour les globules rouges et cela se conçoit *a priori*, si l'on considère les différences profondes qui existent entre la composition de l'urine, variable par l'alimentation, le genre de vie, les maladies et celle du plasma sanguin, milieu naturel des globules.

J. Camus ayant recherché l'action sur des globules rouges normaux de cinq urines fraîches, parmi lesquelles quatre furent prises au hasard dans une salle de malades, la dernière provenant de l'individu même qui avait fourni les globules rouges, vit que ceux-ci devenaient noirâtres, épineux, crénelés, ratatinés, qu'ils étaient parfois même décolorés et détruits. Il est donc probable que si le producteur de cette urine hémolysante avait eu une hémorragie rénale, celle-ci se serait traduite par une hémoglobinurie, mais non par une hématurie.

L'abaissement du point de congélation du sérum varie de 0°54 à 0°56, celui de l'urine peut s'en éloigner d'une façon considérable. Camus l'a vu osciller entre 0°24 et 2 degrés.

Toutes les urines faiblement concentrées ont un point de congélation voisin de 0 degré, telles sont celles des néphrites chroniques, des individus dont

l'alimentation est peu riche en sel, des nouveau-nés par exemple, et de ceux qui ingèrent des boissons abondantes. Elles sont particulièrement osmonoscives et il suffit de mettre une ou deux gouttes de sang dans 5 à 6 centimètres cubes d'urine de ces individus pour obtenir un laquage immédiat.

MM. Camus et Pagniez dans un cas d'hémoglobinurie survenu au cours d'une néphrite chronique sans hémoglobinémie, ayant versé dans un tube contenant de l'urine du malade quelques gouttes de son sang, ont vu qu'il était détruit rapidement et ils ont pensé que dans ce cas la mise en liberté de l'hémoglobine devait se produire dans les voies urinaires, soit au niveau du rein, soit dans la vessie par irruption du sang dans un liquide, qui au lieu d'être conservateur, comme cela est admis pour l'urine normale, se trouvait dans ce cas être globulicide. Les auteurs en ont conclu que si, dans les cas d'hémoglobinurie où le sérum n'est pas teinté et où l'expérience d'Ehrlich est négative, on essayait l'action de l'urine sur les globules après détermination du point cryoscopique, on trouverait peut-être des faits justiciables de l'explication proposée.

C'est ainsi qu'ils ont pu chez des individus atteints de néphrite chronique transformer au moyen de boissons abondantes une hématurie en hémoglobinurie par abaissement de la concentration moléculaire de l'urine émise et inversement qu'il leur a suffi de faire ingérer à une brightique 8 grammes de chlorure de sodium en plus de sa ration alimentaire pour

transformer une hémoglobinurie dont elle souffrait en hématurie.

Détail curieux découvert par Gryns et signalé par les auteurs précédents, l'urée ne joue aucun rôle au point de vue osmonocif. C'est ainsi qu'une solution isotonique ou hypertonique d'urée par rapport au sérum sanguin se comporte vis-à-vis des globules rouges comme de l'eau pure et l'on doit ajouter à cette solution, pour y conserver intacts ces globules, du chlorure de sodium en quantité convenable tout comme si l'urée ne s'y trouvait pas.

En dépit de ces considérations sur l'acidité, la teneur en chlorures et la concentration moléculaire de l'urine, on ne peut pas toujours prévoir le sort dévolu aux globules qui tomberont dans celle-ci.

Et à cet égard MM. Achard et Saint-Girons ont vu que sur sept urines franchement acides au tournesol une seule était hémolysante. Or, le dosage de son acidité a montré que cette urine était moins acide que deux autres dépourvues de pouvoir hémolytique. En ce qui concerne l'hypotonie et la faible chloruration, ils ont étudié 10 cas dans lesquels le taux des chlorures par litre était compris entre 1 gr. 5 et 11 gr. 2, et le point cryoscopique entre — 0°46 et — 1°82 ; or, deux seulement de ces urines se sont montrées hémolysantes, elles contenaient respectivement 4 et 5,3 de chlorures et congelaient à — 0°75 et — 0°74. Parmi les autres urines dépourvues de pouvoir hémolytique, six renfermaient moins de 4 grammes o/oo de chlorures. Le taux des chlorures peut donc

descendre parfois assez bas sans rendre l'urine hémolysante et par conséquent cette insuffisance saline n'explique pas toujours à elle seule l hémolyse.

Comme le mélange à l'urine d'une certaine quantité de sang tend à diminuer son pouvoir hémolytique et notamment à rétablir une concentration saline suffisante, ces auteurs ont cherché la proportion de sang qu'il est nécessaire d'ajouter à l'eau distillée pour faire obstacle à l'hémolyse. Ils ont vu qu'on pouvait, en procédant convenablement, diluer le sang de son volume d'eau distillée sans provoquer l'hémolyse.

En somme, d'après ces recherches, l'hémolyse urinaire paraît souvent résulter d'influences multiples qu'il n'est pas toujours facile de déterminer.

2° L'hémolyse glomérulaire. — Dans certains cas cependant la destruction des globules extravasés peut s'opérer non pas dans les voies urinaires proprement dites, mais à leur origine, au niveau des glomérules.

C'est l'opinion de Lépine dans l'une des observations qu'il a publiées : « Si des globules rouges en petite quantité, dit cet auteur, s'échappent des anses glomérulaires par rupture ou diapédèse et tombent dans la cavité de Bowman, il est certain qu'ils ne rencontrent pas un milieu conservateur comme l'urine normale, mais un liquide aqueux pauvre en sels et privé d'albumine, car ce n'est que plus loin, après les tubes contournés, que le liquide se concentre et

mérite le nom d'urine, soit qu'une partie de l'eau se résorbe, comme le soutient Ludwig, soit surtout que le liquide venu des glomérules s'enrichisse par addition des matières solides sécrétées par l'épithélium des tubes. Rien d'étonnant, dès lors, que les globules sanguins, pourvu qu'ils soient en petite quantité, soient dissous dans un tel milieu. »

Pour expliquer la présence de globules rouges parfois constatée dans l'urine au cours de certaines crises d'hémoglobinurie, M. Lépine ajoute : « Qu'un certain nombre de globules échappent à la destruction, rien d'extraordinaire ; il suffit pour cela que du plasma sanguin transsude en quantité suffisante pour leur constituer un liquide conservateur ou qu'ils s'épanchent non pas à l'origine des voies urinaires, mais dans un point où l'urine est déjà concentrée. »

Robin adopte des conclusions analogues dans les deux observations qu'il a publiées.

C'est encore à des constatations semblables que sont parvenus MM. Achard et Feuillié au cours de leurs recherches sur l'hémoglobinurie expérimentale provoquée par l'injection intraveineuse de sucs cellulaires renfermant ou non de l'hémoglobine et déterminant ou non de l'hémoglobinémie. Dans toutes leurs expériences, les animaux étaient autopsiés immédiatement, le rein découpé en tranches très fines et fixées, de sorte que les lésions observées ne pouvaient être attribuées à des altérations cadavériques, d'ailleurs les animaux n'étaient pas anes-

thésiés, en sorte qu'aucune autre action toxique ne s'ajoutait à celle des liquides injectés.

Les préparations histologiques des reins leur ont montré des glomérules congestionnés ; très fréquemment ils trouvaient dans la cavité glomérulaire un ou deux globules rouges intacts ; par places se voyait une nappe hémorragique avec des globules rouges plus ou moins reconnaissables et englobés dans une masse acidophile, granuleuse ou homogène. Dans les espaces intertubulaires, il existait aussi des hémorragies interstitielles qui refoulaient les tubes.

Les tubes contournés, déjà quelques minutes après l'injection, présentait la vacuolisation du protoplasma et la pycnose du noyau ; certains renfermaient des cylindres de substance acidophile granuleuse, englobant des hématies plus ou moins reconnaissables.

Les auteurs ont conclu qu'on n'était peut-être pas autorisé en cas d'hémoglobinémie, à rapporter toujours l'hémoglobinurie, quand elle se produisait en même temps, au passage à travers le rein de l'hémoglobine du plasma. Comme dans leurs expériences l'extravasation des globules rouges dans les glomérules et leur dissolution dans les tubes n'étaient pas douteuses, ils ont pensé que ces hémoglobinuries expérimentales avaient leur source dans une hématurie rénale suivie d'hémolyse intra-urinaire. Quant à la cause de cette hémolyse qui se produisait dans les tubes contournés elle ne paraissait pas consister en un pouvoir hémolytique des cellules rénales que

leurs recherches *in vitro* ne leur avaient point fait constater.

3° L'hémolyse par le gaz carbonique. — Pour d'autres auteurs, la destruction des globules rouges aurait lieu dans le parenchyme glandulaire du rein, soit que l'on incrimine une accumulation de gaz carbonique dans un organe à circulation ralentie, soit au contraire que l'on fasse intervenir de véritables hémolysines dont le foyer d'origine serait le rein lui-même.

Murri fut un des premiers à attirer l'attention sur l'action dissolvante pour les globules rouges de l'acide carbonique associé à une basse température. Pour cet auteur, l'impression du froid sur un grand nombre de terminaisons nerveuses de la peau porte une excitation aux centres de l'action réflexe des vaso-moteurs. Ce stimulus qui, dans les conditions normales produirait une contraction des vaisseaux et par suite une accélération du cours du sang, se transforme au contraire en action surexcitante ou hyposthénisante, parce que les centres des réflexes se trouvent dans un état d'épuisement excessif. Le calibre des vaisseaux augmente donc au lieu de diminuer et le sang ralentit sa marche.

De là, stase dans le foie dont le volume augmente, stase dans les reins et par conséquent diminution de la sécrétion urinaire avec augmentation des éléments solides, manifestation de l'albumine et plus tard des cylindres.

Les téguments pâlissent, car la pression sanguine diminue et par suite l'irrigation des capillaires tombe au dessous de la normale, ils deviennent cyanosés parce que le sang y séjourne trop longtemps et perd en conséquence une quantité d'oxygène plus grande qu'à l'ordinaire.

Pour ces motifs, sur différents points éloignés de centre circulatoire et moins favorisés quant à la constance de la température locale, il y a profond refroidissement du sang et accumulation insolite de gaz carbonique.

Il en résulte donc que certains globules rouges doués d'une résistance moindre vis-à-vis de leurs dissolvants ordinaires se détruisent.

Cette opinion ne laisse pas d'être en désaccord avec celle de Chauffard qui a remarqué l'aspect rutilant tout comme chez l'individu normal du sang veineux issu de la main refroidie de son malade au cours de l'expérience d'Ehrlich et qui pense que la réfrigération poussée assez loin supprime les échanges et laisse au sang veineux les caractères du sang artériel.

MM. Teissier et Duvoir, d'autre part, ont montré récemment que la résistance globulaire des hématies *in vitro* était très diminuée sous l'influence du gaz carbonique.

Troisier a indiqué lui aussi que l'influence du gaz carbonique peut se faire sentir *in vivo* et déterminer l'apparition d'un ictère sanguin.

Hijmans van den Bergh ayant cherché sans

succès à mettre en évidence l'existence d'hémolysines dans le sérum de trois de ses malades fut amené lui aussi à en revenir à cette théorie.

Suivant cet auteur, en effet, le gaz carbonique est pourvu de propriétés hémolytiques bien connues et en fait il put hémolyser le sang d'un de ses malades en le faisant traverser par un courant de gaz carbonique.

Mais pour rapprocher de la réalité cette expérience par trop grossière, il prit de petites cupules au fond desquelles il avait versé une couche fort mince de sang défibriné, ces cupules furent placées sous des cloches contenant du Co^2 à la température de la chambre. Toujours dans ces expériences le sang fut énergiquement hémolysé, des cupules de contrôle placées dans l'atmosphère du laboratoire, à côté des cloches, ne donnaient aucune hémolyse. Par contre, à 37 degrés le sang mis en présence de Co^2 ne donna aucune hémolyse alors que des tubes de contrôle exposés au Co^2 maintenus à la température du laboratoire étaient hémolysés. Du reste, en présence du Co^2, de légers refroidissements suffisaient à produire l'hémolyse, à 30 degrés par exemple l'hémolyse était légère, à 25 degrés elle était déjà forte.

Et l'auteur conclut en disant : « ces expériences en fonction du Co^2 semblent permettre de mieux concevoir le mécanisme de l'hémoglobinurie paroxystique. Aussi longtemps que le sang est riche en oxygène, le froid ne produit pas d'hémolyse. De même le Co^2 sans refroidissement, c'est-à-dire à 37 degrés, ne

produit rien non plus, mais dès que la température s'abaisse en présence du Co^2 l'hémolyse apparaît. Ces résultats concordent bien, d'ailleurs, avec l'influence connue du refroidissement sur la production des crises d'hémoglobinurie. Même *in vitro* on a vu qu'il suffit d'un abaissement de température relativement faible pour déterminer l'hémolyse. »

Faut-il admettre cette conception ? Nous ne le pensons pas, étant donné les constatations faites par Chauffard sur son malade, étant donné aussi qu'il n'y a pas de raison pour que l'hémoglobinurie ne survienne chez les individus asphyxiés dans des endroits froids, voire même chez les individus normaux à l'occasion d'un refroidissement intense et l'on sait qu'il n'en est rien.

Hijmans lui-même paraît être revenu de sa première opinion. A propos d'un malade âgé de quarante-sept ans qui présentait de l'ictère, de l'anémie et des crises hémoglobinuriques, mais chez qui l'on n'observait ni l'épreuve de Donath et Laudsteiner, ni la fragilité des hématies aux solutions hypochlorurées, mais seulement une fragilité globulaire anormale en présence du Co^2, cet auteur admit que le Co^2 était un agent capable de révéler tantôt l'existence de substances hémolysantes anormales dans un sérum pathologique, tantôt une diminution de la résistance des hématies mises en présence des substances hémolysantes normales, soit celles des sérums physiologiques, soit celles du sérum du malade lui-même.

Néanmoins cette conception nouvelle du rôle du Co^2 révélateur d'une fragilité globulaire spéciale nécessite de nouvelles confirmations.

4° Les hémolysines rénales. — Reste l'hypothèse de l'action d'hémolysines rénales sur les globules rouges plus ou moins fragilisés.

Déjà Camus ayant constaté que l'action globulicide des urines de certains hémoglobinuriques ne pouvait s'expliquer ni par leur Δ, ni par le taux des chlorures, ni par l'acidité, avait remarqué que ce pouvoir globulicide était notablement atténué par le chauffage à 56 degrés ; cet auteur s'était demandé s'il ne passait pas à travers le rein des substances hémolysantes analogues aux ferments ou aux alexines, d'autant plus qu'on avait déjà signalé le passage des ferments digestifs dans l'urine.

Malgré cette opinion, les recherches expérimentales de MM. Gilbert et Chabrol, de Nolf, de Foix et Salin sur le pouvoir hémolysant de l'extrait de rein au cours de l'intoxication par la toluylène-diamine, par le venin de cobra, ou bien à l'état normal, n'ont jusqu'ici donné aucun résultat. MM. Achard et Feuillié n'ont pas davantage mis en évidence des hémolysines dans l'extrait des reins de leurs animaux soumis à des injections intraveineuses de suc cellulaires renfermant ou non de l'hémoglobine et MM. Foix et Salin n'ont pas été plus heureux après injection de sérum hétérolytique.

Il est vrai que toutes ces recherches ne sauraient

présumer du pouvoir hémolytique du rein au cours de la crise d'hémoglobinurie paroxystique.

Comme on le voit, le champ reste ouvert pour des hypothèses, entre lesquelles il serait prématuré de se prononcer. Retenons cependant comme très vraisemblable que la destruction des globules rouges s'effectue dans le parenchyme rénal et non pas au niveau des grosses voies d'excrétion.

CHAPITRE III

LA THÉORIE SPLÉNO-RÉNALE

La théorie rénale dont nous avons exposé les arguments doit-elle être considérée comme une théorie exclusive ? Nous ne le pensons pas. Une telle conception ne tiendrait aucun compte des données hématologiques et sans parler de l'hypercholemie qui accompagne les crises, nul n'est autorisé à faire table rase de la fragilité globulaire et l'épreuve de Donath et Landsteiner qui en dépit de leur inconstance ont été vérifiées par un très grand nombre d'auteurs.

Inversement, nous savons que l'hémoglobimémie n'est pas constante dans l'hémoglobinurie paroxystique, on est loin de trouver en dissolution dans le plasma le 1/60, le 1/57 ou le 1/50 de la masse totale de l'hémoglobine qui paraît nécessaire à son passage dans l'urine.

Nous savons également que Donath et Landsteiner, Silvagni, de Bologne, ont observé au cours de la paralysie générale des hémolysines dans le sérum chez des sujets sans crises d'hémoglobinurie, la même constatation à été faite par MM. Gilbert et Chabrol,

Foix et Salin chez des malades anciens syphilitiques.

Il est bien certain que la fragilité globulaire et la constatation d'hémolysines ne sauraient résumer à elles seules tout le mécanisme de l'hémoglobinurie, puisqu'il resterait encore à faire la preuve d'un intermédiaire indispensable l'hémoglobinemie.

N'est-il pas rationnel de faire la part de chaque conception et, suivant une théorie mixte d'attribuer aux divers éléments le rôle qui leur revient, c'est là le but que se propose la théorie spléno-rénale que le professeur Gilbert et MM. Chabrol et Benard ont récemment défendue.

LE SYNDROME SPLÉNO-HÉPATO-RÉNAL

A. *Le facteur splénique.* — Le malade dont MM. Gilbert et Chabrol ont rapporté l'histoire à la Société de biologie présentait *in vivo* sous l'action du froid, de la fragilité globulaire aux solutions hypotoniques, par contre ses hématies soumises *in vitro* à une température de 0 degré, conservaient leur résistance normale ; on était donc forcé, en pareil cas, d'invoquer l'influence d'un facteur organique qui pourtant ne faisait pas sa preuve dans le sang circulant puisque même par le procédé de Donath et Landsteiner, le sérum de ce sujet ne décelait aucune trace d'hémolysines.

Ce facteur organique est de toute évidence dans la nouvelle observation de MM. Gilbert, Chabrol et Benard, que nous avons rapportée tout au long. Ici

l'épreuve de Donath et Landsteiner était nettement positive. Sous l'action du froid le serum du malade hémolysait non seulement ses propres globules, mais aussi les globules rouges de deux sujets normaux ; toutefois ces hémolysines que l'on découvrait en liberté dans le plasma ne semblaient pas fixées sur les hématies circulantes qui, à l'inverse de celles du premier malade, présentaient une résistance absolument normale.

L'opposition hématologique qui existe entre les deux observations précédentes se retrouve fréquemment au cours de la maladie de Harley.

C'est ainsi que le phénomène de Donath et Landsteiner, mentionné par un certain nombre d'auteurs, faisait défaut chez les malades d'Hijmans van den Bergh, Moro, Noda et Benjamin, Mayer et Hemmerich, Neubauer, Fejès et Kentzler ; Grœffe et Muller ne l'ont observé qu'une fois sur sept et d'autre part MM. Levy-Valensi, Foix et Salin n'ont pu l'obtenir même après adjonction de complément. Czernecki évalue l'absence du phénomène à la proportion de 36/100.

Par contre, en l'absence du Donath et Landsteiner, il est assez fréquent de trouver une fragilité particulière des globules rouges. L'hyporésistanee des hématies aux solutions hypotoniques entrevue dès 1896 par MM. Vaquez et Marcano, a été vérifiée par MM. Courmont, Morel et André, Achard et Feuillié, Levy-Valensi et, chez certains malades elle a pu

s'associer à une fragilité spéciale des globules rouges vis-à-vis des sérums normaux.

A l'heure actuelle, il ne paraît donc pas possible d'effectuer le demembrement de l'hémoglobinurie paroxystique essentielle en prenant comme signe pathognomonique tel ou tel de ces éléments que fournit l'analyse du sang ; dans toutes les observations citées, l'évolution des crises se poursuit avec une même unité et conserve jusqu'au bout ses caractères classiques ; par là même on conçoit que, loin de justifier une scission la connaissance du foyer d'origine des hémolysines libres ou fixées sur les hématies vienne encore établir la synthèse des faits.

L'intervention d'un facteur splénique a permis à MM. Gilbert et Chabrol de réaliser cette synthèse. Suivant ces auteurs en effet, la rate produit à l'état normal des hémolysines qui restent cantonnées dans son parenchyme, procédant à la destruction des hématies vieilles et altérées ; à l'état pathologique l'autohémolyse s'exagère et débordant le territoire de la rate, se manifeste dans le sang circulant sous une double forme : la fragilité globulaire ou l'hémolysinémie. Ces deux manifestations de l'activité splénique paraissent équivalentes et de fait on les trouve indifféremment rapportées en compulsant les diverses observations d'hémoglobinurie paroxystique qui ont été publiées.

Sans doute, il reste encore une part aux hypothèses. Quelle est la cause de cette activité particu-

lière de la rate qui préside à la sécrétion des hémolysines et à la fragilisation des hématies ?

S'agit-il d'une suractivité morbide spéciale, à laquelle la syphilis retrouvée avec une si grande fréquence dans les antécédents des malades ne serait pas étrangère ?

Devons-nous admettre plutôt que les globules tarés par l'agent infectieux provoquent au niveau des organes hématopoïétiques une surproduction d'anticorps visant à leur destruction ?

L'une et l'autre conception se justifient d'autant mieux que l'épreuve de Donath et Landsteiner est loin d'appartenir en propre à l'hémoglobinurie paroxystique essentielle. MM. Gilbert et Chabrol l'ont vérifiée chez des syphilitiques dont les urines n'avaient jamais renfermé la moindre trace d'hémoglobine et ce fait est conforme à l'observation des auteurs qui l'ont relevée dans le tabès où encore dans la paralysie générale.

D'une interprétation plus délicate, est le mécanisme de l'accès, ou le rôle du froid apparaît prépondérant : On sait qu'à côté des anti-corps hématiques, il faut toujours tenir grand compte des substances antihémolysantes qui dans l'intervalle des crises d'hémoglobinurie rétablissent l'équilibre humoral. C'est en rompant cet équilibre que le froid semble provoquer la crise d'hémoglobinurie et, suivant l'hypothèse de MM. Widal et Rostaine, il est possible que son intervention ait pour but de faire disparaître ces « antihémolysines frileuses » qui

entravent momentanément la destruction des globules rouges.

B. *Le facteur hépatique.* — Comme conséquence de cette suractivité splénique, se traduisant par une importante destruction globulaire, on note l'intervention du foie. Cet organe est lui aussi destructeur d'hématies comme le prouve la diminution du nombre des globules du sang des veines sus-hépatiques par rapport à celui de la veine porte, l'existence dans le foie de pigment ocre à l'occasion des grandes destructions globulaires et celle de granulations donnant la réaction des sels ferriques dans les globules blancs de ses capillaires. Dans l'hémoglobinurie, le rôle du foie est de recueillir les matériaux hémogloburiques qui lui viennent en grande partie de la rate ; il transforme ces résidus en pigments biliaires et il rejette ainsi une hémoglobine modifiée et pourvue de propriétés colorantes nouvelles.

Si la plus grande partie de ce pigment est déversée dans l'intestin, une faible part, cependant, peut être résorbée dans la circulation et donner lieu à de l'ictère qui s'accompagne le plus souvent d'une hypertrophie plus ou moins douloureuse du foie.

En dehors de quelques rares auteurs qui n'ont pas observé de modifications du volume du foie durant les crises, un très grand nombre : Lehsen, Lépine, Bristowe et Copemann, Hayem notamment ont observé une augmentation notable du volume de cet organe, s'accompagnant d'un subictère. Quelquefois

même un ictère franc des conjonctives et des téguments. Le jeune malade que nous avons vu dans le service du professeur Gilbert nous disait : « Au moment des crises je devenais jaune comme un citron. »

Mais déjà Lehsen avait noté dans l'intervalle des crises un gonflement passager du foie et de la rate qui ne s'accompagnait pas d'hémoglobinurie, mais bien d'une poussée d'ictère, ce qui avait fait supposer à l'auteur que dans ces cas la rate et le foie suffisaient à détruire l'hémoglobine et que par suite celle-ci ne s'éliminait pas par le rein.

D'autre part, les observations de MM. Gilbert et Chabrol, Foix et Salin, Lévy-Valensi, ont montré que le foie était normalement volumineux et que la teinte subictèrique persistait dans l'intervalle des crises. C'est ainsi que MM. Gilbert et Chabrol dans un cas d'ictère acholurique simple avec hémoglobinurie paroxystique ont vu que le taux habituel de la cholémie était de 1 pour 16.000 de bilirubine, alors qu'il n'est normalement que de 1 pour 36.500 et que quarante-huit heures après l'expérience d'Ehrlich, ce taux avait atteint le chiffre de 1 pour 5.000 de bilirubine, tandis que la teinte subictérique des téguments et des conjonctives s'était nettement accrue.

Tous ces faits montrent qu'à l'occasion de la crise d'hémoglobinurie paroxystique, la mise en liberté d'une grande quantité de pigment sanguin, due à la destruction globulaire augmente le travail du foie qui s'hypertrophie et devient douloureux ; la pro-

duction en abondance de pigment qu'élabore la glande hépatique entraîne une résorption de ces pigments dans le sang circulant, dès lors les téguments et les muqueuses accusent leur teinte jaune habituelle.

Ce n'est que lorsque le foie est débordé par les matériaux dérivant de la destruction massive des globules rouges dans le sang au moment de l'accès, qu'il devient insuffisant à assurer leur transformation en pigments biliaires et que le rein lésé laisse passer dans l'urine l'hémoglobine ou ses produits de transformation ; cela est si vrai qu'à l'occasion des crises avortées ou des crises légères provoquées expérimentalement, on ne peut déceler dans l'urine ni hémoglobine, ni pigments dérivés au moyen des réactifs les plus sensibles, tandis qu'on observe une légère augmentation du volume du foie qui s'endolorit et un certain degré d'accroissement de l'ictère.

D'ailleurs si l'on analyse attentivement les antécédents de ces sujets, il n'est point rare de constater que l'apparition de l'ictère a précédé de longue date la première crise d'hémoglobinurie paroxystique.

Dès 1901, MM. Gilbert et Lereboullet attiraient l'attention sur ce point, en rattachant certains cas d'hémoglobinurie paroxystique à la forme rénale des ictères acholuriques simples et depuis cette époque les faits confirmatifs n'ont point manqué, quelles que soient les dénominations que l'on ait attribuées à cette association clinique (Gilbert et Lereboullet, Bettmann, Chauffard et Troisier, Hijmans Van den

Bergh, Foix et Salin, Gilbert et Chabrol, Lévy-Valensi, etc.).

Dans toutes ces observations, il s'agit *d'un ictère par hyperhémolyse*, qui représente le terrain sur lequel évolue l'hémoglobinurie paroxystique et suivant les différents modes de la déglobulisation, le malade est considéré comme atteint d'ictère acholurique simple sans fragilité globulaire, comme atteint d'ictère acholurique avec fragilité (ictère dit hémolytique), comme atteint d'ictère acholurique avec hémoglobinurie, lorsqu'un facteur rénal intervient en dernier.

C. *Le facteur rénal.* — Nous ne dirons qu'un mot pour finir du dernier terme de notre syndrome, le facteur rénal dont nous avons longuement exposé les arguments. Le rein paraît intervenir secondairement, soit pour éliminer l'hémoglobine préalablement dissoute en excès dans le plasma, si l'on admet la réalité de l'hémoglobinemie, soit pour compléter un travail de destruction globulaire, commencé par les organes hématopoïetiques.

Les hématies fragilisées par les hémolysines d'origine splénique, subissent au niveau même du parenchyme rénal un complément d'altération qui aboutit à la libération de leur hémoglobine.

Cette hémolyse rénale s'effectue d'autant mieux que sous l'action du froid, la circulation du rein congestionné se trouve ralentie et la congestion du rein pouvant entraîner de nombreuses effractions

glomerulaires, on conçoit encore que dans certains accès, une hématurie minime puisse se surajouter à la simple hémoglobinurie.

Ainsi se trouvent conciliées, dans une même théorie les données que fournissent les examens comparatifs du sang et des urines.

Qu'aux effets d'une intervention splénique, dont on peut trouver le reflet dans le sang circulant avec la fragilité globulaire et l'épreuve de Donath et Landsteiner, vienne se surajouter un élément rénal et le syndrome complexe de l'hémoglobinurie paroxystique sera réalisé.

La théorie n'est pas sans tenir compte des circonstances morbides où l'on voit évoluer l'hémoglobinurie dite essentielle : à la faveur de l'élément spléno-hépatique, cette dernière affection cesse de constituer une maladie autonome et perdue dans l'espace ; elle se trouve rattachée à ses ascendants cliniques habituels, les ictères acholuriques simples, et représente avec eux autant de membres d'une même famille pathogénique que commande l'hyperhémolyse.

OBSERVATIONS

OBSERVATION II

1880. *Contribution à l'étude de l'hémoglobinurie parakystique*, par LEPINE *(Revue mensuelle de médecine et de chirurgie.)*

X..., âgé de quarante ans, corroyeur, entre le 13 mars 1880 dans mon service. Il paraît plus âgé qu'il n'est réellement et n'accuse pas d'antécédents héréditaires morbides. Il a eu la fièvre typhoïde vers quinze ans, de dix-huit à vingt-cinq ans trois blennorragies, toutes trois suivies de cystite, puis il s'est livré à des excès alcooliques de toute sorte pendant une dizaine d'années, à la suite desquels s'est développé un tremblement alcoolique très prononcé et qui s'est amendé depuis qu'il a cessé l'abus de l'alcool.

Depuis un temps qu'il ne peut préciser, il urine quinze à vingt fois le jour et cinq ou six fois la nuit sans douleur; l'urine est habituellement très pâle, mais il a remarqué depuis plusieurs années que l'urine rendue dans les mictions consécutives à une fatigue ou à un excès alcoolique ou vénérien, est de couleur sanguinolente.

Il y a trois ans il a éprouvé des douleurs de reins persistantes.

Cet hiver n'ayant pas de travail il a voyagé à pied pendant plusieurs semaines. Il ne sait pas si son urine présentait alors une coloration anormale, ce qu'il peut dire seulement c'est que vers le 15 février il a ressenti pendant cinq jours de suite vers, 2 heures de l'après-midi, un accès caractérisé par de la céphalalgie, un frisson et des maux de rein, à ce moment il n'avait pas d'appétit.

Le 3 mars au soir il éprouva un violent mal de tête, le lendemain matin il ne pouvait ouvrir les paupières, et il constata alors qu'elles étaient très bouffies ; de plus, la vue lui paraissait trouble. Cet état persista jusqu'au 6 au soir. Il fut pris alors de céphalalgie avec dyspnée et point de côté à droite, occupant la région lombaire et tout le côté. Depuis deux jours il avait remarqué que son urine était sanguinolente et de plus qu'elle était fort peu abondante, bien qu'il but environ 2 litres de tisane. A ce moment les membres inférieurs devinrent enflés.

13 mars. — A son entrée dans le service, ce qui frappait tout d'abord, c'étaient un état asphyxique et une bouffissure générale. Le malade cyanosé était assis sur son lit, en proie à une orthopnée intense ; les mouvements respiratoires étaient amples et accélérés, le pouls petit à 96, parfaitement régulier ; il n'y avait d'ailleurs pas de fièvre. A l'examen physique de la poitrine on trouvait par places de la submatité et dans toute l'étendue des deux poumons des râles sibilants et surtout des râles muqueux de moyen calibre. L'expectoration était muqueuse, très peu abondante et légèrement rosée. On ne parvenait pas à trouver par la palpation la pointe du cœur, mais à la percussion cet organe paraissait augmenté de volume et l'auscultation révélait un

bruit de galop très net. La palpation de l'artère radiale ne donnait toutefois pas la sensation d'une tension forte et elle n'accusait pas une rigidité anormale de la paroi ; mais l'athérome, au moins des gros troncs artériels, était incontestable, car le tracé sphygmographique démontrait l'existence d'un plateau très accusé. La numération des globules rouges du sang faite avec l'appareil de Malassez a fourni le chiffre de 2.180.000. L'urine de coloration normale et peu abondante, présentait lorsqu'on la traitait par la chaleur ou par l'acide nitrique une grande quantité d'albumine se précipitant en flocons.

Trois jours après, sous l'influence sans doute de la digitale qui fut administrée dès son entrée, le pouls était tombé à 80, et le bruit de galop du cœur ne s'entendait plus ; l'oppression était beaucoup moindre, les râles persistaient d'ailleurs comme au moment de l'entrée du malade dans le service, l'anasarque n'avait nullement diminué, l'albumine existait dans l'urine en quantité au moins aussi abondante, mais du 19 au 23 il se produisit un amendement très marqué de ces deux derniers symptômes. Quant aux râles ils disparurent alors.

24 mai. — On remarque pour la première fois que l'urine contenue dans l'urinoir émise dans la nuit, est assez fortement sanguinolente, sa couleur n'est pas d'un rouge très foncé, encore moins du rouge brun de l'hématine, c'est plutôt une couleur rutilante claire telle que l'aurait produite le mélange d'une très petite quantité de sang à l'urine. Il existe de plus un dépôt qui a toute l'apparence d'un dépôt muqueux. L'examen microscopique de ce dépôt permet de constater, qu'indépendamment de quelques cellules épithé-

liales, les seuls éléments morphologiques que l'on rencontre sont des cylindres granuleux, assez abondants d'ailleurs. Malgré le soin avec lequel on les recherche on ne retrouve pas de globules rouges et pas de cristaux d'aucune sorte. L'examen spectroscopique a donné la preuve que la coloration rutilante était bien due à la présence d'hémoglobine. Je dois faire observer qu'il est fort possible que cette hémoglobinurie que j'ai constatée pour la première fois le 24 mars existât depuis le commencement du mois de mars. J'ai en effet indiqué que dès le 4 au soir le malade avait remarqué la coloration rouge de son urine, phénomène qu'il avait déjà eu antérieurement, comme j'ai dit, l'occasion de constater chez lui et auquel il ne prêtait qu'une médiocre importance.

Depuis le moment de son entrée à l'hôpital son urine avait été plusieurs fois examinée et l'existence d'albumine avait été chaque fois constatée, mais on s'était contenté de l'urine du jour; or, comme on va voir, c'est seulement la nuit, au moins dans la période qui s'étend du 24 au moment de la guérison que l'urine a été sanguinolente. Nous n'avions pas eu jusqu'au 24 l'occasion d'examiner l'urine de nuit, de sorte qu'il est possible, je le répète, qu'antérieurement à cette date, l'urine de la nuit ait été colorée sans que le malade, eu égard à l'état subasphyxique où il se trouvait, y eut pris garde.

Le 24 matin, à la visite, l'urine rendue en ma présence était jaune pâle, sans dépôt. Le malade, interrogé, dit avoir ressenti des palpitations de cœur la nuit, mais il n'a pas eu de frisson ni le jour ni la nuit et n'a rien ressenti d'anormal sauf la douleur existant depuis quelque temps dans la région lombaire droite. Cette douleur assez vive est fort augmentée par la pression. A l'auscultation du cœur il

semble que l'on perçoive un léger bruit anormal précédant le premier temps, mais cela est douteux. Le pouls est à 88 degrés, ni mou ni dur.

Afin de pouvoir déterminer à quelle heure précise l'urine est colorée on recommande au malade d'uriner chaque fois dans un urinoir particulier et numéroté.

Le lendemain 25 et les jours suivants on constate que c'est vers 11 heures ou minuit que l'urine est rouge et qu'elle ne l'est pas dans les autres émissions ; la coloration est d'ailleurs, comme je l'ai dit, peu intense, et l'examen microscopique plusieurs fois renouvelé y démontre l'absence absolue de globules rouges. Le malade déclare qu'il n'a pas eu de frissons, mais de nouveau des palpitations de cœur la nuit. Le tracé sphygmographique présente les caractères d'un pouls assez grand avec plateau très prononcé et dicrotisme peu marqué.

L'urine des émissions non colorées n'est probablement pas complètement exempte d'hémoglobine, car, si on la traite par l'essence de térébenthine et la teinture de gaïac on obtient une coloration bleue des plus accusées. L'urine colorée de la nuit et celle incolore de la journée renferment toutes deux de l'albumine, surtout la première, mais en quantité beaucoup moins grande que lors de l'entrée du malade à l'hôpital, alors qu'il était dans un état asphyxique si prononcé. Si on la traite par le sulfate de magnésie en excès et qu'on filtre, on a beau ajouter au liquide filtré de l'acide azotique on n'y détermine plus de précipité, ce qui prouve que la matière albumineuse contenue dans l'urine n'est pas de la serine mais une matière précipitable par le sulfate de magnésie.

L'urine recueillie le 28 mars présente les mêmes caractères, avec cette différence que l'urine de la journée ne donne par l'essence de térébenthine et la teinture de gaïac qu'une coloration bleue extrêmement faible. Jusqu'au 2 avril inclusivement, l'urine examinée avec soin tous les jours s'est montrée de moins en moins colorée, du 3 au 7 dernier, jour où l'urine a été examinée, l'urine de la nuit n'a plus présenté de coloration rougeâtre et ainsi que celle du jour n'a plus donné de coloration bleue avec l'essence de térébenthine et la teinture de gaïac. L'urine à toutes les émissions a continué à présenter une trace d'albumine qui faisait défaut si elle était préalablement traitée par le sulfate de magnésie.

Quant à l'état du malade à partir des derniers jours de mars il est devenu excellent.

Le traitement a consisté dans l'emploi du perchlorure de fer, à la dose de 1 gramme par jour. Au moment de sa sortie le 7 avril la numération des globules a donné 4.410.000.

En résumé, il s'agit donc d'une hémoglobinurie périodique, caractérisée par ce fait que le malade ne présentait aucun malaise en rapport avec ces accès.

Alcoolique et athéromateux le malade est sous le coup d'une néphrite chronique (se traduisant par de la polyurie, des douleurs lombaires, de la bouffissure de paupières, de l'anasarque, la présence d'albumine et de cylindres dans l'urine en dehors des accès, des palpitations de cœur et un bruit de galop) accompagnée au début de mars d'accidents urémiques (diminution de la sécrétion urinaire, céphalée, amblyopie, dyspnée, bronchite albuminurique).

Dans ce cas où les accès ne sont pas provoqués par le froid mais bien par la fatigue, les excès alcooliques ou véné-

riens, aucun symptôme ne permet de supposer la dissolution des globules rouges dans la sang, les symptômes renaux dominent la scène, et l'hémoglobinurie n'est qu'un épiphénomène, qui peut s'expliquer par une congestion rénale s'accompagnant de la pénétration de quelques globules rouges à l'origine des voies urinaires, soit par diapédèse, soit par rupture vasculaire, dont la dissolution plus ou moins complète est inévitable. Quelques globules peuvent seulement échapper si le plasma transsude en quantité suffisante pour constituer un milieu conservateur. L'urine de ce malade ne dissolvait pas les globules rouges d'autres malades.

OBSERVATION III

Un cas d'hémoglobinurie au cours d'une néphrite chronique par action hémolysante de l'urine, par J. Camus et Paignez (*Bul. Soc. méd. hôp.*, 26 avril 1901.)

L'observation que nous désirons rapporter a trait à un malade atteint de néphrite chronique hospitalisé en décembre 1900 à la Charité, salle Bouillaud, n° 15.

Sans insister sur les symptômes classiques de sclérose rénale que présentait ce malade, nous voulons simplement attirer l'attention sur les caractères spéciaux que nous a révélés l'étude d'une crise d'hémoglobinurie survenue chez lui.

Le 2 décembre, cet homme émet des urines rouges dont le point de congélation est de 0°79 et qui, centrifugées, ne donnent

pas de globules. Le spectroscope nous montre au contraire les deux raies caractéristiques de l'oxyhémoglobine.

Le lendemain, 3 décembre, les urines sont encore colorées en rose ; centrifugées, elles donnent quelques globules au fond du tube et restent colorées en rose ; les deux raies de l'oxyhémoglobine sont encore constatées. L'examen cryoscopique nous donne un $\Delta = 0\ 54$, la teneur en chlorures est de 4 gr. 7 par litre.

Ayant déjà eu l'occasion de voir plusieurs fois des urines globulicides, nous nous sommes demandé s'il s'agissait d'un cas d'hymoglobinurie avec hémoglobinémie ou bien d'une hémorragie des voies urinaires suivie de la destruction des globules rouges par l'urine. Le sérum du malade examiné après piqûre du doigt était d'une coloration absolument normale et sans traces de dissolution d'hémoglobine. Nous avons versé dans un tube de cette urine quelques gouttes de sang humain, celui-ci a été détruit rapidement. Répétant cette expérience avec les globules du malade lui-même, nous avons constaté nettement qu'ils étaient détruits dans sa propre urine. Nous croyons donc que dans le cas présent, la mise en liberté de l'hémoglobine a dû avoir lieu dans les voies urinaires, soit au niveau du rein, soit dans la vessie, par irruption du sang dans un liquide qui, au lieu d'être conservateur comme cela est admis pour l'urine normale, s'est trouvé dans le cas présent être globulicide.

Si dans les cas d'hémoglobinurie où le sérum n'est pas teinté, où l'expérience d'Ehrlich est négative, on essayait l'action de l'urine sur les globules après détermination du point cryoscopique, peut-être trouverait-on des faits justiciables de l'explication que nous proposons.

OBSERVATION IV

1909. *Un cas d'hémoglobinurie paroxystique* a frigore *par altération globulaire*, par Sabin et Foix (*Bull. Soc. med. hôp.*, 31 décembre 1909.)

M. Sch..., voyageur de commerce, soixante-quatre ans. A eu la fièvre typhoïde à dix ans, une fluxion de poitrine à dix-sept ans. En 1889, il contracte la syphilis (chancre induré, accidents secondaires frustes, pas de traitement). En 1905, il a de nouveaux accidents spécifiques et est soumis à un traitement mercuriel intensif. Depuis lors, il n'y a plus eu d'accidents cutanés syphilitiques. Il n'est ni paludique, ni alcoolique.

La première crise d'hémoglobinurie remonte à l'hiver 1906-1907. Le malade prend froid, ressent un frisson intense avec douleurs lombaires et s'aperçoit, une heure après, que son urine est devenue noire. Ces crises se répètent pendant deux mois ; à chaque nouveau refroidissement, nouvelle hémoglobinurie, surtout provoquée par le froid humide. A ce moment, le malade consulte M. Balzer qui lui fait un traitement mercuriel intensif.

A la suite de ce traitement, accalmie jusqu'en janvier 1908. Survient alors une nouvelle série d'accès identiques aux précédents, apyrétiques comme eux, qui se répètent pendant six semaines ; chaque accès dure une à deux heures. Immédiatement après, fatigue extrême, lourdeur de jambe, endolorissement lombaire. Nouveau traitement spécifique. Cessation des crises au printemps.

A l'entrée de l'hiver 1909, les crises d'hémoglobinurie reprennent, le malade entre dans le service de notre maître M. Brissaud.

Il s'agit d'un homme atteint de cholémie, d'aspect relativement vigoureux A l'entrée, la cholémie allait jusqu'à l'ictère jaune : conjonctive subictérique, pas de réaction de Gmelin dans les urines, présence d'urobiline.

Les urines malaga foncé, laissent déposer des flocons abondants. Après centrifugation, ces flocons se condensent en un culot brunâtre. A l'examen microscopique, pas de globules rouges, mais de nombreux cylindres granuleux d'aspect un peu spécial. Au bout d'une heure de repos au lit, urines moins forcées, réaction de Weber positive. Au bout de deux heures, urines claires, mais albumineuses.

Cette albuminurie n'est pas constante ; nous l'avons observée à deux reprises en dehors des crises d'hémoglobinurie.

Chaque crise est précédée d'un frisson avec douleur lombaire et sensation de malaise persistant ; l'hémoglobinurie commence une heure environ après le frisson et cesse rapidement si le malade est soumis à une température favorable.

Rien de spécial à l'examen physique, sauf une splénomégalie notable. La rate est grosse à la percussion, mais non perceptible au palper.

En dehors des crises hémoglobinuriques intenses, le malade a fréquemment en quelque sorte des crises avortées annoncées par une sensation de malaise ; les urines, un peu hautes en couleur, sont légèrement albumineuses et laissent, après centrifugation, un culot de même aspect que celui des urines hémoglobinuriques, mais beaucoup moins important.

Ce culot est constitué par une substance granuleuse fréquemment conglomérée en cylindres d'origine manifestement rénale.

Traitée par le ferrocyanure de potassium et l'acide chlorhydrique, cette substance donne la réaction des sels ferriques ; il nous paraît logique d'admettre qu'il s'agit de débris de stromas globulaires, mais on ne retrouve jamais de globules rouges intacts ; ajoutons qu'il ne s'agit pas d'hémolyse intra-urinaire, car l'urine mise en présence de globules normaux ou de globules malades ne présente aucune action hémolytique. Le malade sort de l'Hôtel-Dieu le 25 décembre.

Depuis lors, il y a eu deux crises d'hémoglobinurie et probablement plusieurs crises légères.

En résumé, il s'agit d'un malade ayant contracté la syphilis, ayant de grandes crises hémoglobinuriques et des crises albuminuriques avortées, du subictère d'origine vraisemblablement hémolytique au moment des crises intenses ; au moment des accès d'albuminurie ou d'hémoglobinurie, l'urine laisse déposer une substance granuleuse partiellement conglomérée en cylindres donnant avec le ferrocyanure de potassium et l'acide chlorhydrique, la réaction des sels ferriques. L'urine est dépourvue d'action hémolytique sur les globules rouges normaux et sur ceux du malade.

In vivo, par l'expérience d'Ehrlich ou du doigt glacé, on peut déterminer par le refroidissement une crise d'hémoglobinurie locale. *In vitro* Donath et Landsteiner ont montré qu'après refroidissement à 0 degré d'un mélange de sérum et de globules rouges d'hémoglobinurique et séjour de deux heures à l'étuve à 37 degrés, on obtient une hémolyse plus

ou moins marquée. Cette expérience peut réussir avec des globules rouges du malade ou d'un individu sain.

MM. Widal et Rostaine supposent qu'il existe dans le sérum normal une sensibilisatrice hémolytique et une antisensibilisatrice antagoniste qui s'équilibrent normalement.

L'hémoglobinurie aurait pour cause une sensibilité spéciale au froid de l'antisensibilisatrice qui, paralysée, permettrait ainsi l'action nocive de la sensibilisatrice.

Pour MM. Donath et Landsteiner, il n'y a pas défaut d'antisensibilisatrice, mais présence d'une hémolysine spéciale plus active à 0 degrés.

Pour la plupart des auteurs une modification du sérum serait toujours la cause de l'hémoglobinurie.

Le phénomène de Donath et Landsteiner manque très souvent. Pour certains auteurs, le sérum d'un hémoglobinurique renferme bien une hémolysine spéciale, mais il est dépourvu d'alexine, on obtient, en effet, l'hémolyse en ajoutant un sérum normal frais, mais l'absence d'alexine dans un sérum frais est un fait exceptionnel. Chez notre malade, l'absence du phénomène de Donath et Landsteiner est susceptible d'une autre explication. Prélevons en effet : 1° du sérum de notre malade ; 2° de ses globules rouges ; 3° un sérum humain normal ; 4° des globules rouges humains normaux, et réalisons les mélanges suivants :

1° Dans un premier tube, sérum du malade + globules du malaise ;

2° Dans un deuxième tube, sérum du malade + globules des normaux ;

3° Dans un troisième tube, sérum normal + globules du malade ;

4° Dans un quatrième tube, sérum normal + globules normaux ;

5° Dans un cinquième tube, renfermant du sérum du malade et des globules de lapin, on établira la présence d'alexine.

Répétons cette expérience en deux séries :

Dans la première, le sérum est portée d'emblée à l'étude à 37 degrés ; dans la seconde, il subit auparavant un refroidissement d'une demi-heure à 0 degré. Quant au bout d'une heure, on enregistre les résultats de l'expérience, voici ce que l'on constate :

Sérum	Globules émulsion à 10 o/o	Sérum artificiel	Conditions de l'expérience	Résultats
—	—	—	—	—
émogl. 5 gr.	hémogl. 5 gr.	30 gr.	1 h. d'étuve à 37°	Pas d'hémolyse
émogl. 5 —	normaux 5 —	30 —	—	id.
ormal 5 —	normaux 5 —	30 —	—	id.
ormal 5 —	hémogl. 5 —	30 —	—	Hémolyse subtotale
émogl. 5 —	hémogl. 5 —	30 —	1/2 h. à 0° et 1 h. à 37°	Pas d'hémolyse
émogl. 5 —	normaux 5 —	30 —	—	—
ormal 5 —	normaux 5 —	30 —	—	—
ormal 5 —	hémogl. 5 —	30 —	—	Hémolyse totale

On voit que :

1° Le tube contenant le mélange de sérum du malade et de globules normaux est resté non hémolysé ; il n'y a donc pas d'hétérolysine, et de l'adjonction d'alexine de cobaye est incapable de déterminer la moindre hémolyse ;

2° Le tube contenant le mélange de sérum du malade et de globules du malade est resté non hémolysé ; il n'y a donc pas d'isolysine, et l'adjonction du sérum alexique de cobaye ne détermine aucune hémolyse ;

3° Le tube contenant le mélange de sérum normal et de globules normaux reste non hémolysé ;

4° Par contre, le quatrième tube, contenant le sérum normal et les globules du malade, présente une hémolyse manifeste, cette hémolyse est variable dans son intensité ; c'est ainsi qu'elle est plus complète au moment des crises où elle se montre totale dans les conditions d'expérience indiquées ci-contre ; elle est encore très nette en dehors des crises où elle va de l'hémolyse subtotale à l'hémolyse franche.

Quelques sérums ne présentent cependant pas cette action hémolysante vis-à-vis des globules de notre malade ; nous l'avons vu manquer une fois alors que le même jour deux autres sérums déterminaient une hémolyse presque complète.

Cette hémolyse est un peu plus marquée dans les mélanges refroidis à 0 degré.

S'agit-il réellement de globules sensibles au froid ou bien les conditions physiques résultant des alternatives de température favorisent-elles simplement l'hémolyse ?

Il est difficile de le dire. En tout cas, les globules refroidis à 6 degrés sont hémolysés quand on les réchauffe, même en présence de sérum artificiel.

Notons enfin que le dernier tube contenant le mélange de sérum du malade et de globule du lapin présente une hémolyse caractéristique établissant ainsi, de manière indiscutable, l'existence d'alexine en quantité suffisante pour déterminer l'hémolyse.

De cette série d'expériences, nous retiendrons les faits suivants :

1° Dans certains cas d'hémoglobinurie paroxystique, pendant la crise et en dehors des crises, le sérum des

malades n'a pas d'action hémolysante, ni sur les globules des malades, ni sur les globules normaux ;

2° Les globules du malade isolés immédiatement par centrifugation sont nettement hémolysés par un sérum humain quelconque ; il s'agit donc par conséquent d'une fragilité globulaire spéciale vis-à-vis des substances hémolysantes contenues dans les sérums normaux ;

3° On peut même ajouter que le sérum du malade paraît doué de propriétés antihémolysantes spéciales, puisque nous ne l'avons jamais vu hémolyser ses propres globules, même lorsque ceux ci étaient détruits d'une façon complète et rapide par les sérums normaux ; il y a là vraisemblablement une réaction de défense qui nous paraît importante à mettre en lumière.

Il ne s'agit donc pas ici d'un sérum altéré détruisant des globules normaux, mais de globules altérés et fragiles détruits par un sérum normal.

Cette fragilité globulaire peut d'ailleurs être mise en lumière par d'autres procédés ; en effet, voici ce que montre l'examen hématologique de notre malade :

Numération des globules rouges 4.512.000, des globules blancs 7.500.

Formule leucocytaire en dehors des crises :

Polynucléaire amphophiles	60
Lymphocites	29
Grands mononucléaires	9
Eosinophiles	2

Coagulation normale ; le sérum exsudé, d'abord clair se laque ensuite progressivement.

Résistance globulaire par le procédé des hématies déplasmatisées :

1° Pendant la crise : hémolyse initiale 54, hémolyse totale 45 ;

2° En dehors des crises : hémolyse initiale 50, hémolyse totale 41.

Par conséquent, fragilité globulaire nette pendant la crise, insignifiante en dehors d'elle. Hématies granuleuses pendant la crise 10 o/o, en dehors de la crise 3 o/o. Auto-agglutination des hématies positive. Poïkilocytose légère pendant les crises avec polychromatophilie.

En résumé, on constate une diminution réelle de la résistance globulaire, du moins pendant la crise, avec présence d'hématies granuleuses donnant à l'ictère de notre malade la signification d'un ictère hémolytique.

A côté de l'hémoglobinurie paroxystique due à une altération du sérum, il y a des cas où l'hémoglobinurie paroxystique relève d'une fragilité globulaire spéciale rendant les hématies plus sensibles à l'action des hémolysines normales du sérum humain. Cette fragilité globulaire s'observe-t-elle fréquemment ? Non, nous avons observé cependant un ancien syphilitique atteint de paralysie générale ayant un gros foie et une grosse rate. Chez ce malade le sérum était inactif vis-à-vis des globules rouges normaux et vis-à-vis de ses propres globules, mais dont les globules rouges étaient facilement hémolysés par les sérums normaux. La résistance globulaire était normale : hémolyse initiale 48, hémolyse totale 38. Ces deux malades étant d'anciens syphilitiques, porteurs de splénomégalies, il est logique de supposer que la lésion globulaire ressortit à une altération splénique d'origine infectieuse rele-

vant plus spécialement de la syphilis, ce qui cadrerait avec ce que nous savons du pouvoir hémolysant de la rate (macrocytase de Metchnikoff.)

Pourquoi ces deux malades dont les lésions globulaires sont analogues ne présentent pas l'un et l'autre d'hémoglobinurie ? L'intervention d'un facteur rénal peut nous en fournir l'explication. L'hémoglobinurique a présenté en dehors de ses accès une albuminurie notable. L'examen du sédiment urinaire au moment des crises franches et même des crises avortées a montré la présence de cylindres granuleux dont la plupart donnent avec le ferrocyanure de potassium et l'acide chlorydrique la réaction des sels ferriques. Il est vraisemblable qu'il s'agit de stromas globulaires ayant forcé la barrière de l'épithélium rénal altéré. Au moment des crises, la vaso-constriction périphérique détermine une élévation de la tension artérielle, ce qui cadre bien avec l'hypothèse d'une congestion rénale active au moment des accès, nous avons noté des phénomènes analogues chez notre malade.

Il est donc vraisemblable de supposer que sous l'influence combinée des lésions rénales, la barrière rénale normalement suffisante, laisse au moment des crises, passer à la fois l'albumine, l'hémoglobine et les stromas globulaires.

En résumé :

I. — Il y a des cas d'hémoglobinurie paroxystique où la lésion déterminant l'hémolyse est avant tout une fragilité globulaire spéciale vit-à-vis du sérum normal ;

II. — Cette même fragilité spéciale peut s'observer exceptionnellement en dehors de l'hémoglobinurie paroxystique ;

III. — Peut-être faut-il admettre que le syndrome est dû en pareil cas à l'association d'une lésion sanguine et d'une

lésion rénale, la crise résultant d'une vaso-congestion rénale passagère par spasme périphérique *a frigore*.

OBSERVATION V

1910. *Considérations à propos de deux cas d'hémoglobinurie paroxystique*. par Levy-Valensi (*Gazette des Hôpitaux*, 29 septembre 1910).

Sch. . (Charles), trente-quatre ans, doreur sur métaux. Père alcoolique mort dans un asile d'aliénés, mère en bonne santé. Pas de cholémiques dans la famille.

A douze ans, le malade a eu une fièvre typhoïde de moyenne intensité sans localisation hépatique. Pas de paludisme, pas d'alcoolisme. Syphilis en 1889, traitée pendant deux mois. Wassermann actuellement positif.

Dès le mois de janvier 1909, le malade est fatigué par le moindre effort, il s'essouffle facilement ; il a une tendance invincible au sommeil. A partir de cette époque il éprouve des douleurs sourdes à la région lombaire, son teint devient ictérique, enfin surviennent des pissements de sang. Les hématuries se font par crises succédant à l'endolorissement lombaire. Le malade n'a pu établir de relation entre ces paroxysmes et l'influence du froid.

L'ictère accompagne chaque crise, rétrocède sans disparaître après elle, pour s'accuser de nouveau avec la crise suivante.

8 novembre 1909. - Il entre à la Charité. Le malade raconte que depuis quinze jours les pissements de sang sont

devenus plus fréquents et qu'il n'a plus la force de travailler. La crise d'hémoglobinurie est précédée d'un frisson et de douleurs lombaires. La première miction sanglante se fait dans la matinée, puis les urines suivantes sont de moins en moins colorées, les urines du matin sont limpides.

Examen du malade. — Homme de petite taille, ne paraissant pas très vigoureux, mais pas très amaigri ; les téguments sont légèrement ictériques, les conjonctives le sont franchement. Il n'accuse d'ailleurs aucune des manifestations cutanées et muqueuses habituelles chez les ictériques banaux (pas de prurit, pas de saveur amère, etc...)

Le foie est légèrement hypertrophié, dépasse de deux travers de doigt le rebord costal. La rate est perceptible, la langue est saburrale, les matières fécales ne sont pas décolorées.

Aucun trouble cardiaque ; le pouls n'est pas ralenti (92 à la minute) ; la tension est faible : 15 au sphygmomanomètre de Potain.

L'auscultation des poumons révèle quelques râles de bronchite en arrière.

Urines. — Le malade a apporté dans un flacon de son urine hémoglobinurique de la veille ; elle présente une odeur aromatique très pénétrante. Cette odeur ne se percevait pas lorsqu'on examinait le bocal d'urine de vingt-quatre heures. Elle était très nettement perçue immédiatement après la miction. Il s'agissait donc d'une substance odorante extrêmement volatile. Les urines émises à l'hôpital par le malade étaient normales, très claires et ne renfermaient ni sucre, ni albumine, ni pigment biliaire, ni urobiline.

La crise hémoglobinurique était facilement déterminée si l'on plongeait les mains du malade dans de l'eau froide.

Examen du sang. — Coagulation normale. Rétraction du caillot normale. Le sérum est tardivement laqué ; il est brun et donne la réaction de Gmelin.

Numération : Hématies : 3.800.000. Leucocytes 7.000.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	70,5
Polynucléaires éosinophiles	0,50
Grands mononucléaires	15
Moyens mononucléaires	10,5
Lymphocites	2,5
Formes de transition	0,5
Myélocytes neutrophiles	0,5

Pas d'hématies nucléés ; coloration vitale, nombreuses hématies granuleuses.

Résistance globulaire. — Nous l'avons recherchée par le procédé des hématies déplasmatisées et sur le sang simplement défibriné ; les résultats ont été concordants : l'hémolyse commence à 60, est intense à 40, est totale à 36.

D..., trente-trois ans, coiffeur. Sa mère est morte en le mettant au monde, son père est rhumatisant, il a un frère en bonne santé.

Il a eu il y a seize ans un chancre à la verge. Pas d'accidents secondaires. On ne peut établir la nature de ce chancre. Depuis quatre ans céphalées surtout diurnes. La réaction de Wassermann fut douteuse à cause de l'état laqué du sérum.

Le début de la maladie actuelle eut lieu le 3 novembre dernier. Le malade s'exposa au froid, eut un frisson prolongé, puis des douleurs lombaires, à midi il urinait rouge. A la même époque on lui fit remarquer qu'il devenait jaune.

Il entrait à l'hôpital le 10 novembre. C'est un individu de haute taille, d'aspect vigoureux, ses téguments ont une teinte subictérique, ses conjonctives sont nettement jaunes. Le malade n'accuse ni prurit, ni amertume de la bouche. Il ne se plaint d'ailleurs d'aucun trouble. La langue est saburrale, les fèces ne sont pas décolorées. L'urine en dehors des crises est claire, ne renfermant ni sucre, ni albumine, ni pigments, ni urobiline.

Lorsque l'hémoglobinurie se produit l'urine devient noire et a l'odeur aromatique signalée dans l'observation précédente. La centrifugation donne un culot dans lequel on trouve quelques amas informes, reliquats probablement des stromas globulaires.

Les raies de l'hémoglobine sont des plus nettes au spectroscope. La rate est légèrement augmentée de volume. Le foie dépasse le rebord costal de trois travers de doigts, il est douloureux à la pression. Le cœur est normal, pouls 80. Rien à l'appareil respiratoire. L'état du système nerveux n'offre rien d'anormal.

Le sérum est très foncé, mais non pas franchement laqué, il donne la réaction de Gmelin, et présente au spectroscope les bandes d'absorption de l'hémoglobine. Abandonné à lui-même au bout de deux heures, il est nettement rouge.

Examen cytologique. Numération. Hématies : 3.600.000, globules blancs : 6.200.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	73
Polynucléaires éosinophiles	0,5
Mononucléaires	14
Lymphocites	12,5

Pas de réaction myéloïde. Hématies granuleuses très abondantes. Résistance globulaire déterminée au moyen de la méthode des hématies déplasmatisées. Hémolyse du début : 52 ; hémolyse intense : 40 ; hémolyse totale : 36.

Durant son séjour à l'hôpital, le malade n'a pas eu de crises spontanées, mais il a éprouvé de vives douleurs hépatiques et spléniques, nous avons pu facilement déterminer chez lui la crise d'hémoglobinurie par la réfrigération des mains.

En résumé, la syphilis, qui est certaine chez notre premier malade, est douteuse chez le second. L'ictère se rencontre dans les deux cas. Dans le premier cas, la résistance globulaire est nettement diminuée (50), elle est légèrement diminuée dans le second (52). L'association de l'hémoglobinurie à l'ictère n'est pas rare. Nous citerons les cas de Bettmann, Chauffard et Troisier, Chauffard et Vincent, Foix et Salin.

Une dernière particularité clinique nous est fournie par l'odeur aromatique spéciale des urines dans nos deux cas. Il est inutile de dire que toute cause d'erreur médicamenteuse ou autre avait été éliminée, notre collègue et ami Foix a fait sur les urines de son malade des constatations analogues.

D'une façon générale, certaines théories prétendent que le sérum du malade est hémolysant, les autres que ce sont les globules rouges qui sont plus fragiles ; nos deux malades sont en contradiction avec la première théorie, car le sérum de ces malades n'hémolyse ni ses globules, ni des globules

normaux à 37 degrés après refroidissement à 0 degré ou sans refroidissement. L'épreuve de Donath et Landsteiner est donc négative. Notre premier malade, par contre, est une confirmation des théories globulaires, en particulier dans l'hypothèse proposée récemment par MM. Foix et Salin. Les globules de ce malade qui demeurent intacts au contact de leur propre sérum dans l'épreuve de Donath et Landsteiner, hémolysent dans les mêmes conditions au contact d'un sérum normal. Cette hémolyse est d'ailleurs nette au bout d'une heure à 37 degrés sans refroidissement.

Chez notre second malade, toutes ces épreuves ont été négatives. Nous nous bornerons à signaler cette contradiction en rappelant que chez ce dernier malade la syphilis était douteuse.

Il existe donc chez notre premier malade une fragilité particulière des globules vis-à-vis du sérum normal. Cette fragilité n'est pas spéciale aux hémoglobinuriques, car Foix et Salin l'ont retrouvé chez un ancien syphilitique non hémoglobinurique et non ictérique. Chez ce même malade, la résistance globulaire aux solutions salives était normale, on peut donc conclure qu'il s'agit là d'une fragilité globulaire spéciale.

Cette fragilité ne suffit pas à déterminer l'hémoglobinurie, puisque ce malade n'en présentait pas. MM. Foix et Salin font alors intervenir une autre influence, ils admettent que dans l'hémoglobinurie, il y a coexistence d'une lésion sanguine entraînant l'hémoglobinémie et d'une lésion rénale permettant le passage momentané de l'hémoglobine. Ces lésions sur lesquelles ont insisté d'ailleurs Hayem, Dieulafoy et Widal, et plus récemment Achard et Feuillié, sont justifiées

dans le cas de Foix et Salin par l'albuminurie entre les crises et la présence dans les urines au moment des crises de cylindres donnant la réaction des sels ferriques. Ajoutons que nous avons fait ces constatations chez nos deux malades. Il s'agit vraisemblablement, soit de stromas globulaires, soit plutôt de granulations ferriques décrites par MM. Dieulafoy et Widal dans l'épithélium des tubes contournés chez un malade mort d'hémoglobinurie.

Les troubles circulatoires observés par de nombreux auteurs après Hayem, Meyer et Emmerich (vaso-constriction périphérique et élévation de la tension artérielle) vont bien avec l'hypothèse d'une congestion active du rein, laissant passer le sérum, les stromas globulaires et l'hémoglobine.

En somme, d'après Foix et Salin, et nous nous rangerons à cette opinion pour notre premier cas, le mécanisme de certaines hémoglobinuries paroxystiques serait le suivant :

1° Fragilité spéciale vis-à-vis du sérum normal des globules rouges. Cette fragilité entraîne une destruction globulaire lente dans l'intervalle des crises plus marquée au moment de leur production;

2° Congestion passagère du rein déjà lésé due au spasme périphérique provoqué par le refroidissement ;

3° Passage sous l'influence de la congestion rénale active du sérum d'où albuminurie, des stromas d'où cylindrurie.

Enfin, Foix et Salin croient que la fragilité spéciale des globules est en rapport avec l'action hémolytique de la rate lésée par la syphilis (macrocytase de Metchnikoff).

Conclusions. — 1° Dans nos deux cas, l'hémoglobinurie s'accompagnait d'ictère hémolytique par défaut de résistance globulaire sans hémolysines spéciales dans le sérum ;

2° Dans nos deux cas, les urines avaient une odeur aromatique fugace très caractéristique ;

3° Dans notre premier cas seulement, l'hémoglobinurie pouvait s'expliquer par le mécanisme mixte invoqué par MM. Foix et Salin : fragilité spéciale des globules au sérum normal, action adjuvante du froid par congestion rénale et sans doute action élective sur les globules.

La discordance des résultats que nous avons obtenus chez nos deux malades prouve qu'il n'y a pas une pathogénie de l'hémoglobinurie paroxystique, mais plusieurs.

OBSERVATION VI

Rôle du système nerveux dans la production de l'hémoglobinurie paroxystique a frigore (*Bull. Soc. méd. hôp.*, juin 1895.)

Le 2 novembre 1893, entre dans mon service de Broussais, Ch..., vingt huit ans, garçon pâle, amaigri, peu musclé, d'aspect anémique. Il porte un échantillon d'urine qui, par sa couleur malaga, met sur la trace de l'hémoglobinurie que confirment les antécédents du malade. Ch... est un paludéen invétéré. En 1883, à dix-huit ans, il s'engage dans l'infanterie de marine et part bientôt pour le Sénégal. En mars 1884, il a des accès paludéens d'abord quotidiens, puis de plus en plus espacés, passant par les types tierce, quarte, irrégulier, compliqués au bout de quelques mois de dysenterie aiguë. En novembre 1884, le malade est si affaibli par les fièvres qu'il est envoyé à la Guadeloupe, où il reste vingt-sept mois assez bien portant, sauf quelques excès de boisson

et quelques rechutes atténuées de paludisme. En février 1887, départ des Antilles, par 25 degrés de chaleur, arrivée un mois plus tard en France, à Brest, par une température de 2 degrés.

C'est là que dix jours après et à l'occasion d'un refroidissement éclate le premier accès d'hémoglobinurie. Depuis lors, il n'a plus d'accès paludéens, et sa santé est satisfaisante en dehors des accès fréquemment provoqués, chaque hiver, par l'action extérieure du froid. Le malade a très bien noté que ce qui lui donne ses accès c'est moins l'action directe du froid que le fait du refroidissement. Dès que cette sensation de refroidissement est perçue, l'accès est inévitable et se montre avec des caractères à peu près constants. Au bout d'un temps variable (quelques heures en général) d'exposition au froid, un grand frisson éclate, avec claquement des dents, douleurs lombaires contusives, céphalalgie et éblouissements, fièvre, subictère. Les urines deviennent rouges malaga. Le malade rentre chez lui, se couche, boit du vin chaud et assez rapidement l'accès, se termine ; les urines deviennent normales au bout d'environ quatre heures, la teinte subictérique disparaît en un ou deux jours, et il ne reste qu'une grande courbature.

C'est à la suite d'un accès de ce genre survenu le 29 octobre que le malade entra à Broussais. A part l'aspect anémique, on ne constate que peu de signes pathologiques : une légère induration du sommet gauche, un foie un peu gros et dépassant de deux travers de doigt le rebord costal. Pas d'hypertrophie de la rate, pas de syphilis. Les urines sont claires, jaune citrin, faiblement acides, ne contenant ni albumine, ni sucre, ni méthémoglobine, ni urobiline. Quan-

tité : 2 litres par vingt-quatre heures, urée totale 13 grammes. L'épreuve de la glycosurie alimentaire est négative. Examen du sang : 3.370 000 globules rouges par millimètre cube, 98 o/o d'hémoglobine, 18.700 globules blancs par millimètre cube dont beaucoup contiennent des granulations éosinophiles, quelques globules rouges déformés en gourde.

17 novembre. — A 10 heures du matin, on réalise l'expérience d'Ehrlich de la façon suivante. A la main gauche, prise dans une des veines dorsales de 5 centimètres cubes de sang veineux. La main droite est préalablement refroidie pendant un quart d'heure dans l'eau glacée avec une ligature serrée autour du poignet, puis 5 centimètres cubes de sang sont pris dans une des veines dorsales. Le sang de la main refroidie est tout différent du sang veineux, il est rutilant, carminé et présente tous les caractères du sang artériel. Les deux échantillons de sang mis dans des tubes à essai, sont, à défaut de glacière, placés dans une salle froide. Les urines recueillies d'heure en heure depuis le début de l'expérience, n'ont à aucun moment contenu ni oxyhémoglobine ni méthémoglobine, de 10 heures à midi apparaît une albuminurie légère qui disparaît à 3 heures. Le malade a du reste été sur le point d'avoir une crise, il a frissonné, claqué des dents, eu des douleurs lombaires, mais l'accès a avorté et ne s'est traduit que par cette légère albuminurie paroxystique. Le lendemain, au bout de vingt-quatre heures, les deux tubes contiennent un caillot analogue, volumineux, peu rétracté et n'ayant dans aucun des deux échantillons de tendance à se redissoudre, même quand on agite le tube. Le sérum du sang veineux normal est jaune citrin, le sérum du sang veineux refroidi est rose cerise. Le 19, quarante-huit heures

après le début de l'expérience, il n'y a pas de modifications dans l'aspect réciproque des deux tubes, pas de dissolution du caillot. Cet aspect du sérum et du caillot s'est reproduit identique dans une seconde expérience analogue à la première.

Le malade est resté dans le service jusqu'au 20 décembre, reprenant sous l'influence du repos, et d'un traitement ferrugineux de l'embonpoint et des forces. Pendant son séjour nous n'avons provoqué qu'un accès par l'exposition au froid, il a été typique avec les modifications urinaires classiques : absence de globules rouges dans les urines, gammes de colorations successives de l'urine, présence des raies de la méthémoglobine à l'examen spectroscopique.

Remarques. — Le sang veineux de la main refroidie est rutilant, chez l'hémoglobinurique comme chez l'individu normal, car la réfrigération poussée assez loin supprime les échanges et laisse au sang veineux les caractères du sang artériel. L'expérience d'Ehrlich ne prouve pas l'existence d'une hémoglobinurie locale provoquée par le froid, mais bien que chez l'hémoglobinurique le caillot du sang refroidi laisse transsuder une parti de son hémoglobine pour colorer le sérum ambiant. L'acte initial, nécessaire pour provoquer la crise d'hémoglobinurie est le refroidissement. La réaction nerveuse précède la toxhémie et la commande. Comment agit le système nerveux de l'hémoglobinurique pour provoquer l'hématolyse ? Nous ne le savons pas.

Dans l'hémoglobinurie causée par la quinine, le sérum sanguin contient de la méthémoglobine, il n'en contient pas dans l'hémoglobinurie paroxystique. Dans le tissu rénal se

produit donc une substance toxique méthémoglobinisante sous l'action réflexe du système nerveux.

OBSERVATION VII

Juin 1895. *Hémoglobinurie paroxystique* a frigore, par MM. Siredey et Garnier (*Bul. Soc. méd. hôp.*, 7 juin 1895.)

C..., Pauline, agée de trente-sept ans, est entrée le 28 avril 1895, salle Corvisart, nº 5, dans le service de M. Siredey à Saint-Antoine. Son père et sa mère sont vivants malgré leur grand âge (l'un a quatre-vingt-deux ans, l'autre soixante-dix-neuf ans) et bien portants. Elle a eu cinq frères ou sœurs dont trois sont vivants et en bonne santé, des deux autres, l'un est mort de hernie étranglée, l'autre a été brûlé par une lampe à pétrole et est mort des suites de ses brûlures.

La malade a été réglée à douze ans, régulièrement, pendant quatre jours. Jusqu'à dix-neuf ans, elle n'a pas eu de maladie grave. A ce moment, elle a éprouvé de vagues douleurs dans les articulations des membres supérieurs, surtout dans les poignets. Puis la douleur s'est localisée au genou, très aiguë, maximum dès le début avec gonflement et rougeur. La malade ne souffrait pas en urinant et n'avait pas de pertes blanches. Elle fut alors soignée à Saint-Antoine dans le service de M. Mesnet au moyen de pointes de feu et de vésicatoires. Comme le mal persistait, elle passa dans le service de M. Le Dentu. Là on redressa sa jambe sous le chloroforme et on l'immobilisa dans un appareil plâtré. Elle sortit de l'hôpital avec des béquilles au bout de trois mois.

le genou ankylosé. Un an plus tard, à vingt ans, elle eut une pleurésie qu'elle soigna chez elle au moyen de vésicatoires et qui guérit sans laisser de troubles pulmonaires ultérieurs. Elle a eu six grossesses, cinq avec un premier mari, la sixième avec le second. Sur ces six grossesses, l'une se termina au septième mois par une fausse couche provoquée par un violent effort, les deux grossesses qui suivirent furent normales. Les couches et les suites de couches furent bonnes, mais tous les enfants sont morts, l'un du choléra, un second de méningite, un troisième de la rougeole à quinze mois, deux autres du croup, dont le dernier il y a deux mois.

Assez fréquemment depuis quinze ans, elle a des migraines qui coïncident avec les périodes menstruelles. Elle n'a jamais eu d'hémorragies ni de tendance à l'hémophilie. Elle n'a pas eu de fièvre intermittente, elle n'a aucune tuméfaction de la rate, et aucune trace de syphilis. Employée dans des ateliers de soudure, elle n'a eu ni coliques de plomb ni stomatite.

Il y a quatre ans, en janvier 1891, brusquement, sans cause, en travaillant à l'atelier, elle eut des frissons violents, une sensation de constriction à l'épigastre, des nausées, des vomissements, des douleurs intenses dans la région lombaire, et quelques instants après elle émit une urine rouge foncée. Cet accident survenu en pleine santé en dehors de toute fatigue ou refroidissement, ne paraît pas imputable au froid, bien que le froid fut rigoureux cet hiver, car elle était depuis quelques heures à l'atelier à une bonne température. Elle resta quinze jours chez elle, mais dès qu'elle voulait sortir et revenir à son travail, les mêmes symptômes reparaissaient.

Elle rentra alors à Necker dans le service de M. Guyon où elle resta trois mois ; sous l'action du repos au lit, du régime lacté, de l'application de ventouses sèches sur la région lombaire, les urines reprirent leur couleur normale, mais une simple sortie au jardin suffisait pour faire reparaître la coloration rouge des urines. Depuis sa sortie de l'hôpital jusqu'à la fin d'avril 1895, elle fut bien portante, elle travailla régulièrement par tous les temps, sans prendre de précautions contre le froid tant hiver qu'été, allant même laver son linge au lavoir. Elle eut pendant ce temps une petite fille qu'elle allaita, et qui a succombé au croup il y a deux mois. En même temps son mari entra à Saint-Louis pour une affection chirurgicale. La mort de sa fillette, la maladie de son mari l'affligèrent beaucoup. Et à la suite d'un épuisement dû au chagrin et à la fatigue physique, elle eût le 24 avril un nouvel accès semblable à celui de 1891. Brusquement, à l'atelier, sans cause, elle éprouva un violent frisson, de la douleur à l'épigastre et aux lombes, des nausées, des vomissements, après le frisson, l'urine devint rouge. Dans la journée l'urine devint de moins en moins colorée jusqu'au soir où elle fut normale. Le lendemain, elle revint à l'atelier et éprouva les mêmes accidents que la veille, il en fut ainsi pendant trois ou quatre jours.

Elle entra à l'hôpital le 29 avril. C'était une femme pâle, d'une pâleur mate et plombée, ses lèvres et ses gencives étaient faiblement colorées, ses téguments et ses muqueuses ne présentaient ni ictère, ni subictère. Elle ne souffrait d'aucun trouble viscéral, le foie et la rate avaient un volume normal, les digestions étaient régulières, sans diarrhée, ni constipation. On percevait une diminution du murmure

vésiculaire au niveau de son ancienne pleurésie, et un souffle systolique doux à la base du cœur, sans qu'il y eut d'ailleurs de lésion organique de cet organe.

Depuis deux jours, elle n'avait plus d'urines troubles, mais elle se plaignait d'une sensation de faiblesse et de langueur, sans étourdissements, ni vertiges, de douleur lombaires persistantes avec crises aiguës de temps à autre. La palpation des reins, soit en avant, soit en arrière, était particulièrement sensible, ils ne présentaient cependant ni tuméfaction, ni empâtement, ni mobilité anormale. Les urines émises depuis la rentrée étaient anormales, un peu pâles, mais ne renfermaient ni albumine ni sucre. Les urines émises le 26 avril, et portées par la malade étaient d'un rouge très foncé, presque noires, laissant sur le papier à filtrer une tache rouge très foncée. Diluées, elles étaient d'un rouge vif. Voici le résultat de leur analyse :

	Urine colorée	Urine claire
Densité	1025	1015
Réaction	alcaline (émise depuis plus de 30 h.)	acide
Urée	15,10 par litre	14,32 par litre
Chlorures	6,43 —	6,06 —
Phosphates	2,50 —	2,46 —
Albumine	28,20 —	néant
Sucre	néant	néant

Le sédiment de l'urine colorée est presque nul, il ne renferme pas de globules rouges mais quelques cristaux d'hémine, l'urine diluée au spectroscope donne les raies de la méthémoglobine. On n'observe rien de pareil avec l'urine claire.

La malade soumise au repos au lit, au régime lacté, n'eut pas de crise jusqu'au 3 mai.

3 mai. — La malade se lève, sort trois quarts d'heure, vers 2 heures de l'après-midi, la température variait de 15 à 17 degrés. Après être rentrée elle éprouve un léger malaise, les urines deviennent vineuses et la teinte disparaît aux mictions suivantes.

4 mai. — La malade descend au jardin à 7 heures du matin. Au bout de quelques instants elle éprouve un violent malaise, des frissons, des bâillements, des nausées, des douleurs rénales et l'urine émise est très colorée. Elle se réchauffe et les urines redeviennent normales dans la première moitié de la journée, elle éprouve aussi à plusieurs reprises un impérieux besoin d'uriner qu'elle ne peut satisfaire.

13 mai. — La malade vient d'avoir ses règles normales, elle descend au jardin, ce qu'elle n'avait pas fait depuis huit jours. Température : 18 degrés, elle n'en éprouve aucun trouble, l'urine reste normale. On lui donne cinq gouttes de teinture de Mars matin et soir. Elle sort depuis régulièrement.

16 mai. — Mais ce jour elle sort à 6 h 1/2 du matin, la température étant de 9 à 10 degrés. Elle est prise à 7 heures de malaise, elle revient promptement dans la salle, se met au lit, a des frissons, claque des dents, a des bâillements, des nausées, des vomissements muqueux, une sensation de constriction à l'épigastre et des douleurs lombaires. Elle a aussi de fréquentes envies d'uriner qu'elle ne peut satisfaire. Trois quarts d'heure après son entrée dans la salle elle émet un peu d'urine acajou, elle a un peu plus tard une nouvelle miction couleur vin de Porto. Deux heures après l'urine est moins foncée, vers le soir elle est tout à fait normale. Seules les urines rouges contiennent de l'albumine. Elle ne sortit plus jusqu'au 23 mai.

23 mai. — La malade sort vers 1 heure de l'après-midi par une température de 21 degrés. Au bout d'une heure elle éprouve des nausées, des bâillements, une sensation de constriction épigastrique, des douleurs lombaires et un léger frisson. Elle regagne son lit, éprouve les mêmes symptômes pendant quelques instants, puis ceux-ci s'atténuent rapidement. Il s'agit d'une crise atténuée, l'urine n'a qu'une teinte acajou, elle renferme de l'albumine en quantité très notable, au spectroscope on ne découvre ni méthémoglobine, ni urobiline. Le chloroforme et l'acide nitrique ne donnent point la réaction de l'hémaphéine. L'urine émise deux heures plus tard a une couleur normale et ne renferme pas d'albumine.

26 mai. — La malade sort tous les jours sans inconvénient, mange bien, digère bien, conserve un peu de courbature, un certain endolorissement lombaire sans crises aiguës, mais la région lombaire est encore très sensible à la moindre pression. Les urines sont claires, limpides, ne contiennent pas d'albumine en dehors des crises, bien qu'on la recherche tous les jours. Voici les résultats de l'analyse de l'urine de vingt-quatre heures :

Densité.....	1,015	Chlorures.....	10
Urée.....	23,76	Phosphates.....	1, 50
Acide urique.	0,40	Ni sucre, ni albumine	

5 juin. — La malade est sortie à 6 h. 1/2 du matin, température 13 degrés, et elle ressent pour la première fois depuis plus de quinze jours le début de son malaise, elle revient se coucher, éprouve un peu de fatigue, a des bâillements. Sa main droite est alors plongée dans de l'eau froide à 15 ou 20 degrés pour faire une prise de sang, soit que la

crise évolue normalement, soit que le refroidissement et l'émotion interviennent alors, les frissons augmentent et s'accompagnent de claquement des dents, mais elle n'a pas de vomissements. A 9 h. 3/4, émission d'une urine acajou, renfermant de l'albumine en très grande quantité. L'examen spectroscopique montre la présence des raies de la méthémoglobine qui n'existait pas dans l'urine émise à 9 heures, au moment de l'entrée du malade dans la salle. A 10 h. 3/4, l'urine est moins foncée que celle émise précédemment, mais présente encore les raies de la méthémoglobine. A midi l'urine est plus claire mais renferme encore de l'albumine et de la méthémoglobine. A 3 heures, l'urine est plus foncée mais normale, elle ne renferme ni albumine, ni hémoglobine, mais donne les raies de l'urobiline.

6 juin. — Le lendemain 6 juin, l'urine est normale et la malade se trouve bien, cependant sa langue est chargée, elle est courbaturée et éprouve des douleurs lombaires plus accentuées qu'avant. Le foie et la rate sont normaux.

L'examen du sang pratiqué dans l'intervalle des crises donne les résultats suivants : nombre des globules rouges 2.456.000 par millimètre cube, nombre des globules blancs 6.200 par millimètre cube. Richesse en hémoglobine évaluée en globules normaux 2.216.000. Valeur globulaire 0,95 voisine de la normale, les globules sont réguliers, bien conformés, il n'y a pas de globules décolorés ou à noyaux. Les cultures de sang faites sur agar, gélose et sérum, ne donnent pas de résultat.

Dans l'intervalle des crises on fait l'expérience d'Ehrlich et Lépine. On laisse les deux bras de la malade pendants hors du lit durant quelques minutes, la main droite est

plongée pendant une demi-heure dans de l'eau refroidie à 2 ou 3 degrés, l'annulaire étant isolé de la main à sa base au moyen d'une ligature. Au bout de ce temps on incise ce doigt, on obtient ainsi quelques gouttes de sang qui sont reçues dans deux petits tubes de verre maintenus immobiles dans la position verticale. On procède de même pour la main gauche maintenue à la température de la chambre, sans immersion dans l'eau froide. Les deux tubes examinés le lendemain donnent des résultats analogues. Dans le tube renfermant le sang de l'annulaire gauche (non refroidi) il n'y a pas de caillot, mais un liquide rosé, sirupeux, homogène, ayant l'apparence d'un vernis. Dans le tube renfermant le sang de l'annulaire droit (refroidi), l'apparence est la même, le liquide est de couleur rouge cerise, transparent, d'aspect laqué, mais au fond du tube on observe des débris grumeleux et mous, restes du caillot. Le caillot s'est donc dissous dans le sérum. Ce sérum donne au spectroscope les bandes d'absorption de l'oxyhémoglobine, les jours suivants le caillot ne s'est pas reformé.

Cette même expérience est répétée au début d'une crise qui s'annonçait légère, peut-être aggrava-t-elle la crise, car des urines acajou renfermant de la méthémoglobine furent émises Le sang des deux doigts fut recueilli à 9 h. 1/2 du matin. Les résultats furent identiques au début pour les deux doigts. Le sang se coagula en quelques minutes. Le sérum était fortement coloré en rouge dans sa partie inférieure en contact avec le caillot, il était d'un rose plus clair dans sa partie superficielle. A la surface on voyait une lamelle liquide d'apparence jaunâtre, mais il était difficile d'affirmer qu'elle fût dépourvue d'hémoglobine car elle était impossible

à décanter, elle était néanmoins moins colorée. A 10 h. 1/2, c'est-à-dire au bout de quarante ou cinquante minutes, la coloration du sérum était sensiblement la même sur toute sa hauteur, le caillot était déjà en partie redissous laissant au fond du tube des grumeaux mous et friables. Le lendemain matin les deux tubes avaient le même aspect que dans l'expérience précédente. Le sérum était rouge cerise, transparent, comme laqué, il restait à la partie inférieure des tubes de petits caillots formés d'une masse molle, grenue, presque pulvérulente, représentant une faible partie du caillot primitif. La coloration rouge du sérum était identique pendant les accès et dans leur intervalle. Le sérum du sang de l'annulaire droit refroidi était moins coloré que celui de l'annulaire gauche, dans les deux expériences. L'hémoglobinémie n'est donc nullement accrue par le refroidissement. Hayem a également rapporté un cas dans lequel la coloration rouge du sérum était moins marquée au moment des crises que dans leur intervalle.

En résumé, on constate une similitude complète des symptômes chez tous les malades au moment des crises : un violent malaise initial, un grand frisson, une sensation de constriction à l'épigastre, des douleurs lombaires, de la courbature, des bâillements, des nausées, quelquefois des vomissements, un refroidissement et une cyanose des extrémités, des émissions d'urine dont la couleur a une intensité progressivement croissante puis décroissante au point de devenir normale au bout de quelques heures. Il s'agit donc d'un syndrome fixe et constant, dont la physionomie est caractéristique. On observe quelquefois des accès frustres, qui se

traduisent par une albuminurie passagère sans hémoglobinurie.

Dans les antécédents de notre malade on ne note ni paludisme ni syphilis. La pleurésie qu'elle eut dans sa jeunesse était peut-être de nature tuberculeuse, en tout cas, elle ne présentait aucun signe net de tuberculose. L'arthrite de son genou gauche ne s'est pas comportée à la façon d'une arthrite tuberculeuse, mais plutôt d'une arthropathie blennorragique, bien qu'elle ne fût pas accompagnée d'accidents génitaux. Ces deux affections sont de près de vingt ans antérieures à ses crises d'hémoglobinurie.

Les antécédents de la malade ne paraissent pas justifier la théorie rénale de l'hémoglobinurie paroxystique. Elle n'a jamais eu d'albumine en dehors des crises. Elle a eu cinq enfants avant son séjour à Necker, mais un sixième après sa première crise d'hémoglobinurie paroxystique, sans que cette dernière grossesse se soit accompagnée d'anasarque ou d'éclampsie. La polyurie et les douleurs lombaires paraissent évidemment suspectes, mais ne justifient peut être pas l'existence des lésions rénales. L'analyse des urines ne révèle aucun trouble grave de la nutrition comme le voudrait A. Robin.

La première goutte de sérum exsudée du caillot conserve sa couleur normale, mais l'hémoglobine du caillot se dissout dans le sérum peu de temps après sa formation. Le sérum est moins coloré au début que le lendemain quand le caillot est en partie dissous, aussi bien au moment des accès que dans leur intervalle. Cette dissolution du caillot ne suffit donc pas à expliquer l'accès et, d'autre part, le froid, la fatigue, la dépression physique ou morale ne sont que des

causes déterminantes. La cause réelle de l'hémoglobinurie paroxystique nous échappe donc.

OBSERVATION VII

De l'hémoglobinurie paroxystique provoquée par la marche, par Albert Robin (*Bull. Soc. méd. hôpitaux*, 14 avril 1888.)

Un jeune homme de seize ans, sans aucun antécédent de famille, remarqua, en février 1885, qu'après une promenade faite avec des camarades, son urine était rouge et trouble. Comme ce phénomène disparut en quelques heures, il n'y fit d'abord pas attention, mais bientôt il s'aperçut qu'à chaque promenade un peu longue la coloration rouge des urines reparaissait pour cesser après un temps variant de six à vingt-quatre heures.

Aux vacances de Pâques, le jeune homme vint à Dijon dans sa famille, et dès le lendemain de son arrivée, après une course d'une demi-heure, il remplit la moitié d'un vase d'une urine épaisse et rougeâtre, dans la soirée, les urines présentaient encore la même coloration. Pendant la nuit, la teinte s'atténua, enfin à l'émission de midi, l'apparence redevint normale. L'accès avait duré en tout de quinze à seize heures.

Les parents effrayés firent aussitôt appeler leur médecin habituel, le Dr Collette, auquel l'examen le plus approfondi ne révéla rien d'anormal, soit dans l'état général, soit dans l'état local. Le facies était excellent, l'appétit très régulier, le sommeil normal, bref, aucun trouble sauf peut-être une certaine

pesanteur lombaire. L'urine ne renfermait pas d'albumine. l'examen de tous les organes fournit un résultat négatif. M. le Dr Collette pensa d'abord à une hématurie d'origine calculeuse, mais la parfaite santé antérieure. le peu d'intensité de la douleur lombaire et sa rapide disparition lui firent abandonner cette hypothèse et l'idée lui vint d'une hémoglobinurie paroxystique. Il me fit l'honneur de me demander mon avis. A deux reprises différentes, nous fîmes faire à notre malade une course de 3 kilomètres. chaque fois l'accès d'hémoglobinurie se reproduisit. Pendant le dernier, l'urine fut recueillie et son analyse me fournit les caractères suivants :

I. — Urines recueillies après une marche de 3 kilomètres. Émission de 9 à 11 heures du matin. Cette urine est rouge foncée trouble. elle laisse déposer par le repos un sédiment rouge brunâtre peu abondant. Son aspect est franchement hémoglobinurique. Sa réaction faiblement acide. Le dépôt est constitué par des globules blancs chargés de granulations pigmentaires et des amas isolés de pigment noir. des gouttelettes de graisse. des masses bleues d'uroglaucine et des débris de couleur noirâtre.

Quantité	65 cm³		Urée	1,709	26,30 par litre
Densité	1.030,5		Chlorures	0,747	11,50 —
Matières solides	4,638	71,35 par litre	Ac. phosp.	0,084	1,30 —
			$Ph^2 O^5 : A_2$	10,50 o/o	

Cette urine précipite par la chaleur et par l'acide azotique, mais l'albumine paraît très peu abondante, l'évaluation approximative avec le tube d'Esbach fournit 0,50 par litre. L'acide urique paraît considérablement augmenté. L'indican

est très appréciable. L'examen spectroscopique ne laisse aucun doute sur l'existence de l'hémoglobine.

II. — Urine recueillie de 11 heures du matin à 5 heures du soir. La coloration a très sensiblement diminué. Le dépôt est fort réduit, mais il a la même teinte brunâtre, sa réaction est très acide. Il est formé de très rares globules blancs fortement pigmentés, de masses d'hématoïdine d'amas d'uroglaucine, de pigment noir et de quelques rares cristaux d'acide urique.

Quantité	190 cm³		Urée	4,664	24,55 par litre
Densité	1 024,5		Chlorures	1,170	6,20 —
Matières solides	10,88 — 57,28 p. litre		Ac. phosp.	0,285	1,50 —
		$Ph^2 O^5 : A_2$	13,1 o/o		

L'albumine a sensiblement augmenté, le tube d'Esbach indique 1 gramme par litre, l'acide urique a notablement diminué. L'indican n'existe plus qu'à l'état de traces, mais l'urohématine a plus que doublé. L'hémoglobine n'existe plus qu'à l'état de traces.

III. — Urine recueillie de 5 heures du soir à 9 heures du matin. La coloration est absolument normale, il n'existe plus de sédiment. La réaction est franchement acide. Au microscope on trouve dans le dépôt nubéculeux qui se trouve au fond du verre des spermatozoïdes, de très rares globules blancs encore pigmentés et quelques grosses cellules vésiculeuses ayant une certaine analogie avec celles des tubes de Bellini.

Quantité	750 cm³		Urée	17,88	23,86 p. litre
Densité	1.026,50		Chlorures	2,35	4,7 —
Matières solides	46,50 — 62,01 p. litre		Ac. phosp.	2,437	3,25 —
		$Ph^2 O^5 : A_2$	29,1 o/o		

L'albumine n'est plus décelable par la chaleur, l'acide azotique donne encore un léger nuage. L'acide urique n'a pas varié, sa quantité est toujours assez considérable. L'indican a disparu. L'urohématine est très augmentée. Il n'y a plus trace d'hémoglobine.

Le diagnostic d'hémoglobinurie paroxystique était confirmé et la marche devait être considérée comme la cause certaine de l'accès. Nous conseillâmes le repos, les toniques et l'acide arsénieux à la dose de 4 milligrammes par jour. Puis, comme cette grande quantité d'acide urique nous sembla devoir être prise en considération, nous fûmes d'avis de soumettre le malade au régime lacté mixte et à la diète uricémique. Le régime et ce traitement produisirent les meilleurs effets. Le jeune homme rentra dans sa pension et vit diminuer ses accès dans ce sens qu'il pouvait faire une petite promenade avec ses camarades sans avoir d'accès d'hémoglobinurie.

Les choses se passèrent ainsi jusqu'en septembre 1885, époque à laquelle il alla faire un voyage en Suisse. Après quelques jours de santé parfaite, il fit une étape de 5 kilomètres dans un terrain accidenté, immédiatement l'urine devint rouge foncé, mais l'accès disparut à ce point rapidement que dans la soirée même tout était terminé. Quelques jours plus tard, à la suite d'une promenade de 4 kilomètres en terrain plat, nouvel accès qui cette fois s'accompagna d'une vive douleur de reins, laquelle cessa subitement et fut suivie de l'expulsion par l'urètre d'une masse de la grosseur d'un tout petit pois, très molle, qui fut examinée par un pharmacien de Fribourg et qui était constituée par un lacis fibrineux enserrant des cristaux d'oxalate de chaux et d'acide

urique. Ces accidents déterminèrent la famille à m'appeler de nouveau le 23 septembre 1885.

Le malade me parut en parfait état, il avait engraissé, ne se plaignait d'aucun trouble et la seule chose que je pus constater, ce fut un léger degré d'anémie. Afin de me rendre compte moi-même des changements qui avaient pu survenir dans ces accès d'hémoglobinurie, je lui fis faire une marche de 4 kilomètres sur un terrain plat après m'être assuré que l'urine émise au moment où il allait se mettre en route était absolument normale sous tous les rapports. Quand il rentra à la maison je le fis uriner devant moi. Le liquide rendu était d'un rouge vif. Les urines des émissions successives furent également recueillies, leur coloration alla en s'atténuant graduellement jusqu'au soir où tout était rentré dans l'ordre. L'analyse sommaire que je pus pratiquer sur place chez un pharmacien de la localité me donna les résultats ci-dessous :

I. — Urine émise au retour de la promenade de 4 kilomètres. Les caractères physiques sont les mêmes que ceux de l'urine émise lors de mon dernier examen. Elle est rouge foncée, laisse déposer un sédiment très abondant. Sa réaction est très acide. Dans le dépôt on trouve quelques globules blancs mais surtout une grande quantité de débris de couleur brunâtre. l'examen le plus minutieux ne décèle aucun globule rouge. Au spectroscope on observe les raies caractéristiques de l'hémoglobine.

Quantité	182 cm³	matières solides	7,665	42,12 par litre
Densité	1.018	Urée	3,105	17,06 —
		Albumine 1.175	6,40 par litre	

II. — Seconde émission deux heures après la première. Mêmes caractères physiques, microscopiques et spectrosco-

piques. Le dépôt cependant est très notablement diminué. La réaction est moins acide.

Quantité	75 cmc.	Matières solides	4,563	60,840 par litre
Densité	1.026 —	Urée	1,853	24.71 —
		Albumine	0,510	6,80 par litre.

III. — Troisième émission deux heures plus tard. L'urine pâlit, elle est rouge clair, le dépôt a disparu. Les raies de l'hémoglobine sont encore très accusés. La réaction est acide.

Quantité	85 cmc.	Matières solides	4,375	51,48 par litre
Densité	1,022 —	Urée	2,050	24,12 —
		Albumine	0,010	0,12 par litre.

IV. — Quatrième émission six heures plus tard. L'urine est absolument normale, citrine transparente sans sédiment, sa réaction est acide.

Quantité	354 cmc.	Matières solides	14.57	41,18 par litre
Densité	1,016 —	Urée	7,288	20,59 —
		Pas d'albumine.		

Immédiatement après la marche, quand j'eus recueilli la première urine chargée d'hémoglobine, je fis une petite prise de sang de 50 grammes environ que je laissai coaguler. Le sérum présenta sa coloration jaune pâle normale.

En présence de ce retour offensif de la maladie, nous conseillâmes le repos absolu et la stricte observance du régime et du traitement auquel le malade avait été précédemment soumis. Puis on lui permit progressivement des promenades d'abord très courtes dont on augmenta lentement la durée. Vers le mois de novembre, le malade put faire une course de

5 kilomètres sans accidents et nous le considérâmes comme guéri. Toutefois avant de lui permettre de reprendre ses études et sa vie habituelle, nous jugeâmes à propos de procéder à une nouvelle expérience et à un dernier examen de l'urine. Celle-ci fut recueillie à chaque émission et divisée en trois parties. La première comprit les émissions d'une heure à 9 heures du soir, le malade étant au repos dans sa chambre, mais non couché, c'est-à-dire effectuant toujours quelques mouvements. La seconde correspondit à un repos absolu au lit de 9 heures du soir à 9 heures du matin. A 9 heures, nous fîmes faire à notre malade une promenade de 4 kilomètres, nous lui permîmes au retour de marcher à son aise dans la maison. L'urine recueillie de 9 heures du matin à 1 heure du soir constitua la troisième partie. Voici maintenant quels furent les résultats des examens de ces trois parties.

Première partie. — De 1 heure à 9 heures du soir. Période de repos relatif. Caractères physiques de l'urine normaux. Pas de sédiment. Réaction acide.

Quantité 330 cmc. Densité 1,024. Pas de trace d'albumine.

L'urohématine est un peu augmentée Après quelques heures de repos, on trouve au fond du verre un léger dépôt dans lequel l'examen macroscopique révèle la présence de très rares globules blancs, de quelques cristaux d'acide urique, de rares amas de pigment noir et d'uroglaucine.

Deuxième partie. — De 9 heures du soir à 9 heures du matin. Période de repos absolu. Mêmes caractéristiques physiques. Aucun sédiment. Réaction très acide.

Quantité 510 cmc. Densité 1,022. Pas de trace d'albumine.

L'acide urique paraît sensiblement augmenté. Le dépôt

qui se forme dans cette urine, après quelques heures de repos, contient une assez grande quantité de cristaux d'acide urique.

Troisième partie. — De 9 heures du matin à 1 heure du l'après-midi. Période de marche. Couleur normale. Transparence moindre, aspect un peu louche. Léger sédiment par le repos.

Quantité 152 cmc. Densité 1,019. Trace à peine perceptible d'albumine.

Réaction très acide, acide urique plus abondant. Au microscope, on observe des globules blancs peu nombreux, du pigment noir, quelques cellules rondes semblables à celles des tubes de Bellini, des cristaux d'acide urique.

L'analyse chimique des trois parties réunies fournit les chiffres ci-dessous :

Quantité	922 cmc.	Urée	23,58
Densité	1,022 cmc.	Chlorures	9,42
Matières solides	51,06.	Acide phosph.	1,736

$$Ph^2\ o^5 = Az\ 15,8.$$

Ces examens me prouvèrent que dans la période de repos absolu, l'urine était normale dans la plupart de ses caractères, que le repos relatif n'exerçait qu'une influence inappréciable sur la sécrétion urinaire, enfin que la marche prolongée laissait réapparaître quelques globules blancs de grosses cellules de Bellini et des traces d'albumine. Par conséquent, la marche produisait encore une légère congestion rénale, il y avait lieu d'en surveiller la durée et de ne rendre le malade absolument libre de ses mouvements que le jour où toute trace d'albumine provoquée par la marche aurait disparu On suivit scrupuleusement ces prescriptions,

et quelques mois après rien n'avait reparu, notre jeune homme était rentré dans sa vie normale et pouvait partager les jeux de ses camarades, courir et faire de longues excursions sans que l'urine contînt d'hémoglobine ou même d'albumine. La guérison était parfaite, je puis dire qu'elle ne s'est pas démentie depuis lors.

En résumé, le sérum, pendant les accès, ne présentait pas trace d'hémoglobine, la destruction des globules rouges s'opère donc dans le rein, et la présence en dépôt dans l'urine au moment des accès d'une certaine quantité de débris organiques teintés en brun ne pouvant provenir que des hématies détruites, de même que les globules blancs et le pigment noir viennent à l'appui de la théorie rénale. L'hémoglobinurie influe sur la genèse des calculs du bassinet à cause : *a*) de la haute densité de l'urine due à un excès de matières solides et d'acide urique ; *b*) de l'acidité urinaire qui favorise la formation de dépôts uriques et uratiques ; *c*) de la présence dans le bassinet d'une urine tenant en suspension des débris organiques. L'albuminurie est l'indice d'une poussée congestive du côté des reins. Les échanges interstitiels sont troublés dans l'hémoglobinurie paroxystique, le taux des matières urinaires solides implique une désassimilation très active. L'augmentation du taux de l'urée sans augmentation équivalente du taux des chlorures indique une destruction exagérée des matières albuminoïdes de l'organisme. Dans la période active de la maladie, il y avait un trouble de la désassimilation qui a cessé d'exister à la fin de la maladie, tandis que les chlorures ont augmenté. Le succès du traitement est encore un argument en faveur de cette théorie. L'hémoglobinurie paroxystique résulte donc d'un double processus ; l'un

prédisposant, d'ordre général caractérisé par un trouble de la nutrition entraînant un amoindrissement de la vitalité des globules rouges, l'autre d'ordre local, la congestion rénale qui est la condition efficieuse de l'hémoglobinurie.

OBSERVATION IX

Hémoglobinurie paroxystique à frigore, par LÉPINE (*Bulletin médical*, janvier 1888).

Messieurs, le malade que je vous présente est un homme de trente ans, maçon, qui si l'on en excepte une syphilis contractée il y a quelques années, s'est toujours très bien porté jusqu'au mois d'octobre 1886. A cette époque et peu de temps après avoir fait les manœuvres comme réserviste, il fut saisi par le froid un matin où il y avait, dit-il, de la gelée blanche. Il éprouvait une sensation de faiblesse considérable et dut laisser tomber l'outil qu'il tenait à la main. Quelques instants après il urina et s'aperçut à sa grande stupéfaction que son urine était rouge. Pendant quinze jours tous les matins les mêmes phénomènes se reproduisirent, et particulièrement l'émission d'une urine rouge foncée noirâtre.

Il entra à ce moment dans notre service où il séjourna quelque temps.

Pendant tout l'été, l'état de santé fut parfait et la guérison en apparence complète, mais aux premiers froids les mêmes accidents reparurent identiques et au bout de trois jours il entrait de nouveau dans mon service le 15 octobre.

Il présentait à ce moment un état de faiblesse assez

marqué, de l'anémie profonde et une coloration ictérique très manifeste des conjonctives. Son urine était rouge noire. Depuis qu'il reste constamment dans la salle la coloration anormale de l'urine n'a pas reparu. Cette dernière particularité vous fait songer sans doute à cette affection signalée en Angleterre, puis en Allemagne, depuis un certain nombre d'années, assez rare chez nous, et à laquelle on a donné le nom d'hémoglobinurie paroxystique *a frigore*. Cette supposition est en effet pleinement justifiée, non seulement l'urine de ce malade n'est rouge que lorsqu'il s'est exposé au froid, mais de plus elle ne contient pas alors de globules rouges bien que l'urine soit, comme on sait, un milieu relativement conservateur pour les hématies. Dans le dépôt on ne trouve donc qu'un amas granuleux et informe, dans lequel il est impossible de distinguer les contours d'un seul globule rouge, tandis qu'avec le spectroscope on constate l'apparition entre les raies D et E de la bande d'absorption caractéristique de l'hémoglobine. J'ai dit que l'urine était rouge noire, en effet, elle renferme, comme cela a lieu dans presque tous les cas, en plus de l'hémoglobine une certaine proportion de méthémoglobine, substance qui, comme vous le savez, est de l'hémoglobine à un état particulier d'oxydation la rendant impropre à la respiration. La méthémoglobine est de couleur plus sombre que l'hémoglobine et au spectroscope on la reconnaît, pourvu que sa proportion s'élève à environ un dixième de l'hémoglobine (Hayem), à l'existence d'une bande noire à gauche de la raie D. J'ajoute que pour en constater la présence, alors même qu'elle est en proportion bien supérieure à celle que j'indiquais tout à l'heure, il est nécessaire d'examiner une couche de sang un peu épaisse.

Puisque l'urine normale conserve assez bien les globules rouges, il y a présomption pour que la destruction des hématies se fasse dans le sang et non dans les voies urinaires. Cependant on conçoit la possibilité de leur dissolution dans la cavité de Bowmann, car ainsi que je l'ai fait remarquer le liquide qui transsude du glomérule est certainement fort aqueux. Ce n'est que plus loin dans les tubes contournés qu'il se concentre, soit qu'il se résorbe de l'eau comme l'a supposé Ludwig, soit surtout qu'il s'y ajoute des matières solides sécrétées par l'épithélium des tubes. Cela étant on conçoit, dis-je, que si quelques globules sortent de l'anse glomérulaire par diapédèse ou rupture, ils ne résistent pas à l'action dissolvante d'un milieu aqueux ; mais quoi qu'il en soit de cette vue, qui peut-être trouve son application dans quelques cas particuliers d'hémoglobinurie, on peut affirmer que dans l'hémoglobinurie *a frigore* qui nous occupe les choses ne se passent pas ainsi.

En voici une preuve...

... Nous avons plusieurs fois répété l'expérience d'Ehrlich chez notre malade qui s'y était prêté volontiers, bien que l'immersion du doigt lié dans l'eau glacée soit assez douloureuse, constamment elle nous a donné des résultats positifs.

OBSERVATION X

Sur un cas d'hémoglobinurie paroxystique, par Hayem (*Gazette des Hôpitaux*, août 1895).

Malgré son apparence robuste, les phénomènes qui caractérisent la maladie de cet homme sont apparus pour la

première fois pendant l'hiver de 1886 et se sont depuis reproduits tous les hivers sous forme d'accès plus ou moins répétés survenant à la suite d'un refroidissement ou plutôt de l'action du froid extérieur. Les accès s'accompagnent d'une sensation de froid aux pieds et aux jambes, d'horripilation, de malaise général, puis d'un violent frisson survenant rapidement avec le claquement des dents et la gêne de la respiration. En même temps les régions lombaire et hypogastrique s'endolorissent, la face et les extrémités se cyanosent. En un mot, l'accès présente une grande ressemblance avec un fort accès de fièvre intermittente. A peine a-t-il duré quelque temps que le malade éprouve des phénomènes un peu particuliers ; il bâille coup sur coup et s'étire si violemment qu'on croirait qu'il va se rompre la colonne vertébrale. Ces symptômes obligent le malade à prendre le lit. Sous l'influence de la chaleur ils s'amendent rapidement, puis disparaissent. Pendant l'accès il se produit deux ou trois émissions d'urine très foncée noirâtre, mais en moins de deux heures les urines redeviennent tout à fait normales. L'accès terminé le malade se lève et reprend son travail. Les accès ne surviennent jamais au lit ou en été. La condition essentielle de leur production est l'impression du froid.

Hier matin, nous avons fait lever le malade de bonne heure, il s'est promené dans le jardin qui entoure notre pavillon et a été pris d'un accès de moyenne intensité qui nous a permis de recueillir des urines tout à fait caractéristiques. En dehors de ces accès notre malade accuse des douleurs vagues, peu intense dans la région lombaire, douleurs qui s'exagèrent à l'habitude pendant les crises. L'état général paraît bon, et en été la santé est parfaite, les accès étant suspendus. Le

malade ne tousse pas et ne crache pas. Les fonctions digestives sont en apparence normales, bien que le malade fasse de nombreux excès de boisson, buvant 2 à 3 litres de vin par jour et souvent du vermouth ou de l'absinthe. L'examen approfondi des organes ne révèle qu'une augmentation de volume du foie qui descend à deux travers de doigt au-dessous du rebord costal), tuméfaction qui s'accompagne d'une coloration subictérique des conjonctives. La rate n'est pas hypertrophiée.

Le malade eut à diverses reprises des panaris à chacune de ses mains. En 1880, il contracta une blennorragie. Il n'avait eu auparavant aucune maladie, ni syphilis, ni fièvre intermittente, ni maladie infectieuse aiguë. Il a perdu une sœur, âgée de dix-sept ans, de tuberculose pulmonaire.

En résumé, voici un jeune homme vigoureux sans tare héréditaire ni personnelle, qui depuis bientôt neuf ans, est atteint d'une affection survenant par crises suscitées uniquement par l'action du froid et caractérisée par un certain nombre de phénomènes généraux (frissons, malaise...) et surtout par l'émission momentanée d'une urine colorée noirâtre. Examinons les urines recueillies pendant la petite crise que nous avons fait naître à dessein. Les premières urines rendues sont de couleur rougeâtre, les secondes plus foncées presque noirâtres, les suivantes sont très peu teintées, enfin celles que renferme le dernier verre sont post-critiques et simplement un peu plus foncées que les urines normales. Vous remarquerez que ces urines colorées sont restées claires et transparentes, qu'elles sont à la fois rougeâtres et jaunâtres. Les trois premiers échantillons semblent bien indiquer la présence de sang, ils sont cependant, quoique riches en albu-

mine (le second surtout), absolument dépourvus de globules rouges visibles au microscope. La présence de la matière colorante du sang n'est reconnaissable qu'à l'examen spectroscopique. On y trouve les deux bandes caractéristiques de l'oxyhémoglobine ; au niveau du rouge, on observe une troisième bande plus étroite qui caractérise la présence d'une proportion sensible de méthémoglobine. Dans un autre tube d'urine provenant de la seconde émission et dilué avec de l'eau, vous reconnaîtrez en outre qu'il existe une quatrième bande caractéristique de l'urobiline.

Chez notre malade, avant l'accès provoqué le 29 mars, l'examen du sang donne les résultats suivants : nombre des globules rouges 2.883.000 millimètres cubes. Richesse globulaire en globules sains 2.493.000. Valeur globulaire 0,80, nombre des globules blancs 4.200. Le sang pris par piqûre au bout du doigt s'écoule en bavant. La coagulation se fait après sept minutes. Après vingt-quatre heures, il y a une rétraction complète du caillot qui est normal, le sérum est très légèrement coloré. Pendant l'accès, une heure après son apparition, le nombre des globules rouges est de 2.852.000, la richesse globulaire de 2.437.000, la valeur globulaire de 0,80, le nombre de globules blancs de 5.280. Une préparation de sang pur montre l'apparition d'un fin réticulum fibrineux au bout d'une demi-heure, sur une préparation de sang sur les globules rouges et les globules blancs, ne présentent rien de particulier, les hématoblastes sont de volume normal et assez nombreux. Le sang pris par piqûre s'écoule aussi en bavant, la coagulation se fait en moins de cinq minutes à 18 degrés. Après une demi-heure, le sérum commence déjà à transsuder, il est plus coloré que normalement. Au bout de

sept heures, le sérum présente une coloration rouge cerise, laquée, assez foncée. Le caillot est irrégulièrement rétracté, sa surface est tomenteuse. Au bout de vingt-quatre heures, le sérum est franchement laqué et assez abondant, le caillot se désagrège facilement quand on agite l'éprouvette.

En résumé, les trois points intéressants de cet examen sont : l'anémie du deuxième degré sans augmentation des globules blancs, la coloration rouge du sérum sanguin, et la tendance que présente le caillot cruorique à se dissoudre dans le sérum après vingt-quatre heures.

L'hypothèse la plus communément acceptée pour expliquer l'hémoglobinurie veut que le rein excrète l'hémoglobine préalablement dissoute dans le plasma. L'hémoglobinurie serait la conséquence de l'hémoglobinémie. Quant à cette destruction massive des globules rouges dans le plasma de l'hémoglobinurique, elle aurait pour origine, d'après Ehrlich, l'action du froid. Après avoir posé une ligature à la racine d'un doigt, il soumet ce doigt à une basse température, puis il constate que le sang qu'il en retire donne un sérum laqué, coloré par l'hémoglobine, alors que celui des autres doigts donne un sérum normal. Les globules rouges seraient dissous dans les capillaires de la peau par l'action du froid. Il y aurait ainsi une analogie complète entre l'hémoglobinurie paroxystique de l'homme et l'hémoglobinurie expérimentale. Dans les deux cas, l'hémoglobinurie serait précédée d'une dissolution des globules dans le sang circulant.

Cette théorie est passible de diverses objections, j'en énoncerai quelques-unes.

Lorsqu'on cherche à produire expérimentalement de

l'hémoglobinurie par un procédé n'altérant pas chimiquement l'hémoglobine, on injecte en général de l'eau distillée dans les veines. Dans ces conditions, l'hémoglobine ne passe dans l'urine et encore en faible proportion seulement, que si l'on a soin d'injecter une quantité de liquide considérable. Chez le chien, il m'a fallu employer une quantité d'eau égale à deux fois la masse totale du sang (soit 2 litres pour un chien de 12 kgr.) pour voir apparaître un accès de moyenne intensité. Le sérum est alors fortement laqué, il s'est fait une destruction massive de globules rouges Il faut donc que l'hémoglobinémie soit très intense pour qu'elle puisse provoquer l'hémoglobinurie. Chez les malades, vous venez de le voir, la coloration du sérum peut ne pas être plus forte pendant l'accès qu'en dehors d'eux. J'ai même vu que cette coloration se produit peu à peu par destruction d'un certain nombre d'éléments *in citro*. Il n'en serait pas ainsi si l'hémoglobinémie précédait toujours l'hémoglobinurie.

D'autre part, la déglobulisation après les petits accès et même après des accès assez intenses est bien moins grande chez l'homme que chez les animaux soumis aux injections d'eau. On peut donc dire que si l'hémoglobinurie humaine était sous la dépendance de l'hémoglobinénie l'affection serait plus anémiante.

En troisième lieu, l'hémoglobinurie obtenue expérimentalement est l'origine de lésions rénales graves, parfois même d'anurie plus ou moins persistante. Or, l'hémoglobinurie paroxystique peut durer plusieurs années sans qu'il se développe une affection rénale persistante.

Enfin, je dois vous faire remarquer que la théorie de la dissolution globulaire s'appuie en grande partie sur l'expé-

rience d'Ehrlich, tendant à démontrer que le froid est la cause productrice de la dissolution des globules ; or, je ne considère pas cette expérience comme démonstrative. Plusieurs fois, j'ai exposé *in vitro* du sang d'hémoglobinurique à une température de 4 degrés, bien plus basse que celle qu'on peut obtenir dans les vaisseaux d'un doigt sans produire de dissolution globulaire. Pour ces diverses raisons la théorie de l'hémoglobinémie me semble loin d'être établie, le processus est probablement plus complexe. Pour le moment nous ne le connaissons pas, nous pouvons affirmer cependant que les faits relatifs aux altérations du sang et à la présence de la méthémoglobine dans l'urine permettent de songer à l'origine toxique de l'affection.

OBSERVATION XI

1904. *Recherches sur un cas d'hémoglobinurie paroxystique essentielle* par MM. Courmont, Morel et André (*Bul. Soc. Méd. Hôp.*, 30 décembre 1904).

C... Marie, couturière, quarante ans, entrée à Saint-Pothin, salle Sainte-Marthe, le 9 mai 1904, y a fait plusieurs séjours successifs ; elle est encore dans le service fin novembre 1904.

Son père est mort de pneumonie, sa mère est morte à la Charité des suites d'une opération gynécologique. Elle a un frère et une sœur en bonne santé, et n'a pas eu de frères ou de sœurs qui soient morts.

Mariée deux fois. Le premier mari est mort d'accident

(noyé). Son second mari est atteint de syphilis et la contagionna il y a six ans. Elle a eu trois enfants du premier mari qui sont tous bien portants, trois enfants du second qui sont tous morts en bas âge, deux de méningite, un de diarrhée. Sa santé est généralement bonne. Elle n'a pas eu de maladie dans sa première enfance. A dix ans, elle eut une fièvre typhoïde grave et longue, mais sans complications. Elle fut réglée à treize ans normalement. Elle n'a eu ni paludisme, ni rhumatisme. Ses trois premiers accouchements ont été normaux, les trois derniers très défectueux. Depuis sa syphilis, elle ne se porte plus aussi bien. Elle présente encore aux jambes des éruptions papuleuses indélébiles.

En mai 1901, elle éprouva la première crise absolument typique d'hémoglobinurie paroxistique, débutant brusquement par un grand frisson et se terminant par des sueurs. Les urines furent presque immédiatement noires, les douleurs lombaires consécutives furent notables. Elle entra à l'Hôtel-Dieu, où l'on constata la présence d'une grande quantité d'albumine dans ses urines, et l'existence d'une teinte subictérique des téguments après chaque crise. A partir de ce moment la maladie s'installe, absolument classique, avec des crises plus fréquentes l'hiver nettement influencées par le froid et la fatigue. Depuis son entrée dans le service le 9 mai 1904, il suffit de soumettre la malade à l'action du froid ou de lui mettre un morceau de glace dans la main pour provoquer une crise. Le frisson est violent, apparaît brusquement, dure un quart d'heure environ, après quoi les urines deviennent presque brusquement marc de café, l'accès évolue, le stade de sueur apparaît et progressivement les urines s'éclaircissent pour reprendre au bout de quatre ou

cinq heures leur teinte normale. Il y a alors un peu d'ictère très net aux conjonctives et des douleurs lombaires très accusées. L'examen microscopique de l'urine n'y montre pas l'existence de globules rouges. L'épreuve de gaïac est positive. L'examen spectroscopique montre les bandes d'absorption de l'hémoglobine et de la méthémoglobine. L'albumine apparaît dans l'urine de façon intermittente au moment des crises. Fréquemment après une crise sans que la malade s'expose de nouveau à l'action du froid, mais simplement si elle se lève, les urines redeviennent noires et le restent pendant plusieurs jours sans aucun frisson et sans symptômes généraux. La malade a alors des vertiges et une grande faiblesse. Un séjour de vingt-quatre heures au lit fait redevenir les urines normales. Au cœur, on ne constate rien d'anormal en dehors d'un premier bruit un peu trainant. Il n'y a pas de souffles anémiques. Les poumons sont normaux, l'appareil digestif est aussi normal, bien que la malade ait quelques vomissements provoqués par des migraines et soit habituellement constipée. Le foie est normal, la rate nettement hypertrophiée, appréciable à la percussion et à la palpation qui est douloureuse. La température est habituellement normale, elle s'élève parfois à 38 degrés, 38° 2 à l'occasion des crises, dès le frisson et est ensuite suivie d'un abaissement qui peut atteindre 36°4.

En résumé, il s'agit d'un cas absolument typique d'hémoglobinurie paroxystique essentielle chez une femme âgée de quarante ans, syphilitique depuis six ans. L'affection a débuté il y a trois ans et demi en mai 1901. Les crises classiques dues au refroidissement se sont reproduites avec frissons, hémoglobinurie sueurs, albuminurie passagère et léger ictère con-

sécutif. Pas de paludisme. Aucune étiologie connue autre que la syphilis.

Recherches expérimentales

I. *Globules rouges.*— Leur nombre est fort diminué après les accès, il est tombé jusqu'à 2.625.000 avec une valeur globulaire de 0,63. M. Barjon les a examinés lui-même, à l'aide de la nouvelle méthode Barjon-Regaud (collodionage des cellules), voici ses conclusions : un quart environ des globules sont aplatis en disque et prennent mal la couleur, ces déformations sont cependant moins accusées que dans la chlorose, les hématoblastes sont assez nombreux et agglutinés par places, on verra plus loin s'ils sont friables. Examinés au bleu Borrel les globules ne présentent aucun parasite.

II. *Leucocytes.* — Pas de leucocytose (5.800). A l'entrée, 9 mai 1904, il y avait de la mononucléose (44,2 o/o de polynucléaires neutrophiles) sans myélocytes, due probablement à la syphilis. Le 24 novembre 1904, le chiffre des polynucléaires était remonté à 70 o/o avec 3 o/o de polynucléaires éosinophiles.

III. — *Caillot.* — Hors de crises le caillot ne présente rien d'anormal. Au moment des crises la coagulation paraît se faire plus vite, le caillot abandonne une grande quantité de sérum, mais il est peu résistant, comme boueux, facilement dissociable, on verra plus loin sa richesse en chlorures.

IV. *Propriétés hémolytiques du sérum.* — Entre les crises, le sérum de la malade n'est pas hémolysique pour des globules rouges d'homme normal. Pendant les crises, le sérum de la malade n'est pas non plus hémolytique pour des globules rouges d'homme normal. Le sérum n'est donc pas doué même pendant les crises de propriétés hémolytiques sur le sang normal.

V. *Friabilité des globules rouges.* — L'essai du sérum de la malade, obtenu entre les crises sur les globules rouges de la malade, obtenus également entre les crises ne donne que des résultats négatifs.

L'essai du sérum de la malade obtenu au moment des crises sur les globules rouges de la malade recueillis dans l'intervalle des crises est également négatif. L'essai du sérum de la malade obtenu entre les crises sur les globules rouges de la crise est encore négatif. L'essai du sérum de la crise sur les globules rouges de la crise donne un résultat très minime. Il y a une très légère hémolyse, si on mélange une goutte de sérum et une goutte de la solution de sang à 1 pour 40 dans l'eau salée à 7 pour 1.000, elle est nulle si on mélange deux gouttes de sang à une goutte de sérum. Le résultat est presque négatif. Les globules rouges de la malade, même au mêment de la crise, ne sont donc pas (ou très peu) sensibles au sérum de la crise. Il n'y a pas de fragilité spéciale, ni de sensibilisatrice.

VI. — *Hémoglobinémie.* — Recherchée par les procédés ordinaires (simple dépôt du sérum ou centrifugation), elle paraît exister pour le sang recueilli pendant les crises (sérum laqué) et manquer (ou du moins se produire beaucoup plus

lentement) pour le sang recueilli en dehors des crises. Ce n'est qu'une apparence, l'hémoglobinémie de notre malade est un phénomène qui se produit *in vitro* et qui n'existe pas *in vivo*. On peut le démontrer de la façon suivante. Au moment d'une crise on fait tomber quelques gouttes de sang dans deux tubes contenant chacun 6 centimètres cubes d'eau salée, l'un des tubes contient en outre 1 centimètre cube de formaline (formol à 40 o/o). Dans le second tube la formaline n'est ajoutée que quinze minutes plus tard. On centrifuge. Le premier tube donne du sérum clair, le second un sérum laqué. Il suffit donc de fixer immédiatement les globules par le formol pour empêcher le laquage du sérum, celui-ci ne préexistait donc pas. Les globules sont plus friables que normalement, mais n'abandonnent pas leur hémoglobine au sérum *in vivo*, il n'y a pas d'hémoglobinémie.

VII. — *Cryoscopie et richesse des urines en chlorures.* — Au moment de la crise, les urines s'appauvrissent rapidement en chlorures et leur point cryoscopique s'élève dans la plupart de nos expériences. Les urines étaient obtenues par sondage. Voici le tableau d'une expérience :

	Urines	Heures	Symptômes	Teinte des urines	Δ	NaCl par litre
4 nov.	A	8 h. 30	Rien	normale	— 1°57	3 gr. 27
	B	9 h.	léger frisson	normale	— 1°17	2 gr. 92
	C	9 h. 40	grand frisson	très foncée	— 1°52	2 gr. 69
	D	10 h. 15	fin du frisson	maxima	— 1°32	2 gr. 80
	E	10 h. 45	sueurs	très foncée	— 1°32	2 gr. 60
	F	11 h. 15	sueurs	très foncée	— 1°57	2 gr. 34
	G	midi	Fin	moins foncée	— 1°52	2 gr. 45
	H	1 h.	Rien	moins colorée	— 1°50	2 gr. 10

	I	2 h.	»	un peu colorée	— 1°27	1 gr. 63
	J	3 h.	»	normale	— 1°42	1 gr. 63
	K	5 h.	»	normale	— 1°57	1 gr. 86
15 nov.	L	9 h. 30	»	très foncée	— 1°62	4 gr. 68

On remarquera que les urines L du lendemain matin, redevenues très foncées, sans aucun autre symptôme, ont retrouvé leur richesse normale (ou même supérieure) en chlorures. Il est vrai qu'il y avait un mélange assez prolongé dans la vessie.

Autre expérience encore plus nette :

	Urines	Heures	Symptômes	Teinte des urines	Δ	NaCl par litre
	—	—	—	—	—	—
10 nov.	A	8 h.	rien	normale	— 1°37	4 gr. 97
	B	9 h.	gros frisson	rosée	— 0°92	4 gr. 15
	C	9 h. 30	crise	très foncée	— 0°89	2 gr. 74
	D	10 h.	fin	très foncée	— 0°75	1 gr. 81

Les urines examinées fréquemment en dehors des crises ont donné une cryoscopie moyenne de 1°35 et leur teneur en chlorures était de 3 gr. 50 à 4 gr. 50 par litre ; au maximum $\Delta = 1°90$ et NaCl = 8 gr. 76 par litre. L'appauvrissement des urines en chlorures au moment de la crise et l'élévation du point de congélation, au moment de la crise d'hémoglobinurie, sont donc incontestables dans notre cas.

VIII. — *Cryoscopie et richesse du sérum en chlorures.* — Ces recherches n'ont pu naturellement être aussi suivies et aussi nombreuses que les précédentes. Le sang était retiré au pli du coude avec une seringue stérilisée ou au moyen d'une simple aiguille plongée dans la veine. D'une façon générale le sérum, entre ou pendant les crises, a toujours présenté une grande richesse moléculaire $\Delta = 0°53, 0°57,$

0°60 et même 0°80 une fois pendant la crise, une fois entre les crises. Ces chiffres sont variables suivant les jours, la régulation de l'équilibre moléculaire du sang se fait certainement très difficilement. La richesse en NaCl est très variable : 3 gr. 5, 3 gr. 6, 8 gr. 30 (au moment de l'émission des urines A dans l'expérience du 10 novembre) par litre. Une fois nous avons obtenu (expérience du 10 novembre, au moment des urines C en pleine crise) le chiffre colossal de 27 grammes par litre. De pareils chiffres correspondent évidemment à une situation très passagère et qu'il n'est pas aisé de retrouver. Les caillots renferment 5 gr. 2 à 6 gr. 3 de NaCl par kilogramme.

En somme la richesse moléculaire du sérum est très variable, en équilibre instable même en dehors des crises ; il y a parfois une abondance considérable mais passagère de chlorures.

Chez notre malade le rein joue le plus grand rôle dans la pathogénie de la crise hémoglobinurique, les altérations sanguines ne jouant qu'un rôle prédisposant. Cela paraît ressortir de l'absence d'hémoglobinémie, de l'absence d'hémolysines ou de sensibilisatrice, de la rétention des chlorures au moment de la crise. Si, en outre, le rein de notre malade se trouve pendant la crise dans le même état que celui décrit par MM. Dieulafoy et Widal (infiltration hémoglobinique complète des cellules sécrétoires), comment expliquer, avec la théorie de Koranyi, cette rétention des chlorures ? Il devrait exister, au contraire, une décharge urinaire des chlorures, difficilement repris par les cellules sécrétoires.

OBSERVATION XII

1908. *Hémoglobinurie paroxystique*, par MM. Achard et Feuillée (*Bul. Soc. méd. hôp.*, 7 février 1908.)

Carb..., âgé de quarante-six ans, camionneur, entre à l'hôpital Necker, salle Vernois, n° 15, le 26 décembre 1907. On relève dans ses antécédents : une rougeole vers douze ans, une paralysie faciale vers quinze ans, à la suite d'une peur qui aurait provoqué en même temps chez sa sœur la chorée ; cette paralysie se traduit encore par quelques légers signes : la bouche est un peu moins ouverte à droite, quand le malade ouvre la bouche ou serre les dents les plis de la face sont moins accusés à droite, la fente palpébrale est un peu moins large à droite comme s'il y avait un peu de rétraction de ce côté. Le malade a subi plusieurs accidents : blessure grave du genou pendant son service militaire, fracture de Dupuytren à la jambe gauche en 1876, entorse du coude qui a laissé une certaine gêne des mouvements de cette pointure, chute ayant déterminé une syncope et un coma de trois jours, avec blessure du front et suppuration assez prolongée en 1891. En 1896, le malade contracta la syphilis et fut soigné à l'hôpital Saint-Louis pour un chancre induré. On doit sans doute imputer à cette syphilis l'inégalité pupillaire qu'il présente, la pupille droite est plus petite que la gauche, des deux côtés, le réflexe lumineux est lent et faible.

Ajoutons que le malade a perdu sa mère âgée de quarante-cinq ans et qu'il a encore son père âgé de soixante-seize ans et bien portant.

Il a été marié, mais sa femme est morte de tuberculose, il a eu six enfants dont quatre sont morts de méningite, des deux petites filles survivantes, l'une a des abcès tuberculeux.

Le début de la maladie remonte à octobre 1903. Le malade travaillait à perforer des rails sous un hangar, exposé au froid et aux courants d'air, lorsqu'un matin il fut assez brusquement secoué par de violents frissons pendant un peu plus d'un quart d'heure. A midi, il déjeuna comme d'ordinaire, mais vers 2 heures de l'après-midi, ayant uriné, il remarqua que son urine était brune comme du vin de madère. Dans les heures suivantes, l'urine redevint claire. Pendant six semaines, les mêmes symptômes se reproduisirent; aussi, le malade entra-t il à l'hôpital Necker où il séjourna quinze jours sans avoir d'accès. On fit vraisemblablement alors, d'après ce qu'il raconte, l'expérience d'Ehrlich sans qu'il se produisit d'hémoglobinurie.

Depuis cette époque, le malade, pendant l'été, n'éprouvait aucun trouble, mais, pendant l'hiver, il eut à plusieurs reprises des accès. Il travaillait dans une blanchisserie de Grenelle, au milieu d'une atmosphère surchauffée, et il avait soin le soir en quittant son travail de combattre le refroidissement par une marche rapide, il portait aussi de gros chaussons et des sabots. Un soir de décembre 1905, étant allé voir sa sœur, marchande d'huîtres à la porte d'un restaurant, il l'aida pendant quelque temps dans son travail au dehors et porta chez un client un plat d'huîtres, ce qui lui refroidit les mains. En revenant, il fut pris d'un malaise vague, suivi d'un tremblement violent, et ce frisson persista bien qu'il se fût entouré de couvertures et placé près d'un poêle. Les urines qu'il rendit alors avaient la couleur du vin de madère.

En 1907, ayant changé de profession, il fut repris dès les premiers froids de décembre d'un autre accès d'hémoglobinurie à la suite duquel il entra à l'hôpital Necker. Les accès surviennent toujours lorsque le malade est exposé au froid et garde une immobilité relative, il ressent alors du froid aux mains et aux pieds. Puis apparaît un violent frisson qui secoue tout le corps avec malaise général, sensation de grande faiblesse qui empêche la station debout, étourdissements et un peu de caphalagie. Après le frisson qui dure une demi-heure, le malade reste fatigué et encore quelquefois sous l'impression du froid. Dans l'heure qui suit le frisson, l'urine a la couleur du vin de madère. Puis deux ou trois heures plus tard, l'urine redevient claire, mais elle renferme encore des nuages floconneux et l'on y trouve un peu d'albumine, qui disparaît le lendemain ou les jours suivants. Le malade a quelquefois deux ou trois accès dans une même journée. En dehors des accès, l'état général est bon, à part une certaine pâleur. La digestion se fait bien, on ne relève rien au cœur ni aux poumons. Il y a quelques stigmates d'alcoolisme, un léger temblement des doigts et de la langue, mais point de pituites matinales, ni de cauchemars nocturnes. Les réflexes rotuliens sont légèrement augmentés. En dehors des crises, l'épreuve de Donath et Landsteiner donne un résultat positif : le sérum du malade additionné d'hématies de sujet sain, refroidi à 0 degré pendant une demi-heure puis porté à l'étude de 37 degrés, en produit l'hémolyse déjà au bout de vingt minutes.

26 janvier 1908. — Pour provoquer l'accès, on applique au-dessus du coude droit une ligature modérément serrée, n'empêchant pas de sentir les battements de la radiale, et l'on

fait plonger la main et l'avant-bras dans de l'eau maintenue à 5 degrés de la glace pendant quinze minutes. De temps en temps, lorsque la sensation de froid devenait trop pénible, le malade sortait un instant les membres de l'eau. C'est, en somme, l'expérience d'Ehrlich amplifiée, en refroidissant au lieu d'un doigt seulement la main et l'avant-bras.

A 5 h. 15, début de l'immersion dans l'eau froide. A 5 h. 25, le malade ressent une vague douleur dans la région lombaire et dans la partie supérieure des cuisses. A 8 h. 28, la douleur s'est accentuée, elle est devenue nettement lombaire et très pénible. A 5 h. 30, on suspend l'action de l'eau froide. Le malade se recouche vers 6 heures et, aussitôt, couché, il est pris d'un frisson très violent qui le secoue tout entier. Ce frisson dure vingt minutes. Le calme revient rapidement, la douleur lombaire disparaît dans les heures qui suivent.

Urines. — 1° Avant l'action du froid, pas de traces d'albumine ; 2° après l'action du froid, au moment où le malade se couche à 6 h. 15, c'est-à dire quarante-cinq minutes après la cessation du froid, il émet 70 centimètres cubes d'urine presque incolore, comme d'ordinaire, mais dans laquelle on trouve : *a*) une notable quantité de mucus ; *b*) des cylindres granuleux ; *c*) des cylindres de leucocytes mononucléaires ; *d*) de l'albumine très nettement, 0 gr. 30 0/00 ; *e*) des leucocytes ; 3° à 8 heures, c'est-à-dire deux heures et demie après la cessation de l'action du froid, le malade rend 215 centimètres cubes d'urine de couleur rouge brun, teinte malaga, dans laquelle on trouve : *a*) une grande quantité de mucus ; *b*) des cylindres granuleux ; *c*) des cylindres de leucocytes mononucléaires ; *d*) quelques globules rouges après longue centrifugation ; *e*) des leucocytes isolés ; *f*) des spermatozoïdes ; *g*) de l'albu-

m ne. 1 gr. 50 par litre; 4° dans la nuit, de 8 heures du soir à midi, on recueille 1.300 centimètres cubes d'urine presque incolore renfermant: *a* du mucus; *b*) des cylindres granuleux; *c*) des cylindres de leucocytes mononucléaires; *d*) des leucocytes; *e*) de l'albumine, 0 gr. 20 o/oo environ.

Sang.— Une prise de sang dans une veine du pli du coude a été faite au bras gauche, vingt minutes avant l'immersion de l'autre membre dans l'eau froide. Puis un quart d'heure après le début de l'immersion, c'est-à-dire aussitôt après la cessation de l'action du froid. Une deuxième prise a été faite dans une veine du pli du coude sur le membre qui avait été refroidi. Ces prises de sang ont servi à faire des recherches comparatives sur le sérum, le caillot et les éléments figurés du sang.

Caillot.— Coagulation très rapide avant et après le refroidissement. Dans les deux cas, rétraction assez grande au bout de deux heures, pour qu'on puisse juger de l'état du sérum. Dans les deux cas, caillot homogène, pas de sédimentation des globules. Au bout de dix-huit heures, le caillot est nettement rétracté, même celui recueilli après l'action du froid. Au bout de quarante-huit heures, le caillot recueilli avant l'action du froid reste le même, mais le caillot recueilli après l'action du froid est entièrement redissous.

Sérum (avec 20 cmc. de sang). — Avant l'action du froid, le sérum est presque incolore, légèrement opalescent. Après l'action du froid, il est franchement rouge groseille dès le début de l'exsudation. Dosage de l'albumine du sérum. Avant l'action du froid 84 o/oo. Après l'action du froid 102 o/oo.

Éléments figurés. — Hématoblastes ou plaquettes en très grande quantité (coloration par le réactif de Giemsa). Glo-

bules rouges et globules blancs. Numération avant l'action du froid : globules rouges 4.700.000, globules blancs 6.400. Après l'action du froid : globules rouges 4.300.000, globules blancs 3.000. Pourcentage des globules blancs. Avant le froid : polynucléaires 56, lymphocytes et mononucléaires 35, éosinophyles 9 o/o. Après le froid : polynucléaires 30, lymphocites et mononucléaires 70 o/o, pas d'éosinophiles. Résistance des globules rouges déplasmatisés. Avant le froid : début d'hémolyse 0,44, hémolyse intense 0,40, hémolyse totale 0,34. Après le froid : début d'hémolyse 0,50, hémolyse intense 0,42, hémolyse totale 0,38. Résistance des globules blancs. Avant l'action du froid, l'examen sur lame du sang traité par la solution de NaCl et d'urée montre que les polynucléaires ont disparu. Sur les lames de sang non traité par l'urée on voit des polynucléaires qui sont : les uns, normaux, les autres, altérés, étalés et dont le noyau est plus ou moins déployé. Certains mononucléaires sont aussi étalés et leur noyau se colore mal. Après l'action du froid, le sang traité par la solution d'urée en renferme plus de polynucléaires reconnaissables, on aperçoit seulement quelques vestiges plus ou moins teintés qui se rapportent peut-être à des débris de ces éléments. Les mononucléaires sont en grand nombre très altérés. Les lymphocytes qui forment la majorité des leucocytes reconnaissables, présentent souvent un noyau vacuolisé. Sur les lames de sang non traitées par l'urée, on reconnaît des polynucléaires, mais peu nombreux et beaucoup d'entre eux ne figurent plus en quelque sorte que des ombres sous forme de taches à peine teintées.

Activité des globules blancs. — Avant l'action du froid, les globules blancs mis en présence d'une fine suspension d'encre

de Chine englobent un grand nombre de grains que l'on trouve dans les polynucléaires, 80 o/o de ces polynucléaires en sont chargés. Après l'action du froid, cette activité a beaucoup diminué, on ne trouve plus qu'un très petit nombre de grains dans les polynucléaires, et la plupart de ces éléments en sont dépourvus : 40 o/o seulement en renferment.

En résumé, les douleurs lombaires ressenties dès le début de l'accès, la présence d'albumine dans les urines précédant et suivant celle de l'hémoglobine, la présence de cette urine pendant l'accès de leucocytes, de cylindres granuleux et leucocytaires prouvent l'atteinte du rein pendant l'accès.

La résistance des globules rouges déplasmatisés, normale avant l'accès, avait nettement diminué, mais dans des proportions modérées sur le membre refroidi.

La détermination de la résistance des globules blancs consiste à recueillir quelques gouttes de sang dans une solution équimoléculaire de NaCl et d'urée additionnée de 2 o/oo d'oxalate de potasse et congelant à 0°60. L'urée altère plus ou moins les globules blancs suivant qu'ils sont plus ou moins fragiles. Le plus souvent, les lymphocytes restent à peu près intacts. Les mononucléaires sont seulement un peu étalés et leur noyau est un peu vacuolisé. Quant aux polynucléaires, ils présentent une série d'altérations dont on peut distinguer les types : la résistance la plus forte, n° 4, correspondant à un état à peu près normal avec une simple tendance au déploiement du noyau et la plus faible, n° 1, caractérisée par une dissolution presque complète de l'élément dont le protoplasma n'est plus reconnaissable et dont le noyau est réduit à des vestiges informes, éclaté, à peine teinté. Or, avant l'accès déjà, l'épreuve de la résistance leu-

cocytaire nous a montré une fragilité telle des polynucléaires qu'il était presque impossible d'en retrouver après l'action de l'urée. En examinant le sang sur des lames témoins, sans avoir fait agir l'urée, nous avons vu un certain nombre de polynucléaires déjà fort altérés et même certains mononucléaires étalés, élargis et peu colorés. Après le refroidissement du membre, l'action de l'urée a fait disparaître tous les polynucléaires, sauf de très rares vestiges, elle a produit aussi des altérations importantes des mononucléaires et des lymphocytes eux-mêmes, qui formaient la majorité des leucocytes restant, et avaient souvent subi la vacuolisation de leur noyau. Sur les lames témoins on constatait une diminution considérable des polynucléaires, dont beaucoup n'étaient plus représentés en quelque sorte que par des ombres, sous forme de taches à peine teintées. Les globules blancs étaient donc affectés en dehors des accès d'une fragilité très grande, et lors de la crise, ils ont subi dans la partie refroidie une destruction considérable.

L'activité des polynucléaires, normale avant l'accès est devenue extrêmement faible sous l'influence du froid en même temps que la résistance tombait aussi à presque rien.

La fragilité des leucocytes contraste avec la résistance des hématies. La leucolyse paraît l'avoir emporté sur l'hémolyse et vraisemblablement l'a précédée. Dans les intoxications par le sérum d'anguille, le sublimé, la toluylène-diamine, nous avons observé une diminution notable de la résistance leucocytaire.

CONCLUSIONS

Quel est le rôle du rein dans l'hémoglobinurie paroxystique ? Devons-nous considérer cet organe comme le simple filtre de l'hémoglobine préalablement libérée dans le sang circulant ? Représente-t il au contraire l'agent électif de la destruction des hématies ? A l'heure actuelle, on tend à adopter cette dernière conception et à revenir à la théorie rénale dont MM. Robin et Lépine ont été les promoteurs.

Un certain nombre d'arguments cliniques plaident en faveur de cette théorie et, pour ne citer que les résultats fournis par l'examen des urines, nous mentionnerons tout particulièrement l'albuminurie et la cylindrurie. Non seulement l'albumine accompagne l'émission de l'hémoglobine, mais encore elle la précède et la suit, voire même se substitue à elle dans les crises larvées. Le fait est d'autant plus intéressant que l'examen du culot de centrifugation témoigne parallèlement d'une cytolyse des tubes contournés, parfois même de la présence de granulations pigmentaires.

L'albuminurie, la cylindrurie, l'émission de granulations pigmentaires, de même que la méthémo-

globinurie et dans une certaine mesure l'urobilinurie reflètent l'intervention active du parenchyme rénal. En regard de ces symptômes, il convient de placer les modifications du chiffre de l'urée, des chlorures et des urates.

Tous ces signes traduisent, suivant nous, une néphrite latente qui évolue à bas bruit dans l'intervalle des accès. Les néphrites chroniques urémigènes, hydropigènes, albumineuses simples représentent le terrain sur lequel évolue la maladie de Harley.

Mais il y a plus : de véritables poussées de néphrite aiguë, accompagnées d'une albuminurie massive, peuvent se manifester dans l'intervalle des crises d'hémoglobinurie, nous en avons rapporté un exemple des plus significatifs.

Il est vraisemblable que les phénomènes rénaux de l'hémoglobinurie sont subordonnés à une véritable congestion rénale, provoquée elle-même par le spasme des vaisseaux périphériques sous l'influence du froid. Cette congestion s'accompagnerait de petites hémorragies glomérulaires et secondairement la destruction des globules rouges extravasés expliquerait à la fois leur absence dans les urines et l'apparition de l'hémoglobinurie.

On discute encore sur le mécanisme de l'hémolyse rénale, nous avons envisagé les différentes explications que l'on peut en donner.

D'après certains auteurs, cette destruction pourrait s'effectuer dans les urines, qu'il s'agisse d'urines

toxiques ou d'urines osmonoscives ; pour d'autres elle aurait lieu dans le parenchyme glandulaire, que l'on incrimine une accumulation de gaz carbonique dans un organe à circulation ralentie (Murri, Boas, Hijmans van den Bergh), où, au contraire, que l'on fasse intervenir de véritables hémolysines, dont le foyer d'origine serait le rein lui-même.

Comme on le voit, le champ reste ouvert pour des hypothèses, entre lesquelles il serait prématuré de se prononcer. Retenons cependant comme très vraisemblable que la destruction des globules rouges s'effectue dans le parenchyme rénal et non point au niveau des grosses voies d'excrétion.

La théorie rénale dont nous avons exposé les arguments doit-elle être considérée comme une théorie exclusive et devons-nous expliquer par elle seule le processus de l'hémoglobinurie paroxystique? Nous ne le pensons point.

Une telle conception ne tiendrait aucun compte des données hématologiques et, sans parler de l'hypercholémie qui accompagne les crises, nul n'est autorisé de faire table rase de la fragilité globulaire et de l'épreuve de Donath et Landsteiner qui, en dépit de leur inconstance ont été vérifiées par un très grand nombre d'auteurs.

MM. Gilbert et Chabrol ont récemment proposé une théorie spléno-hépato-rénale de l'hémoglobinurie. Par le facteur splénique, ils ont établi la synthèse des diverses manifestations hématologiques observées : fragilité globulaire ou hémolysinémie, par le

facteur rénal, ils expliquent l'apparition de l'hémoglobine dans les urines. Nous adoptons dans leurs grandes lignes les conclusions qu'ils ont développées.

Le rein intervient secondairement, soit pour éliminer l'hémoglobine préalablement dissoute en excès dans le plasma sanguin, si l'on admet la réalité de l'hémoglobinémie, soit pour compléter un travail de destruction globulaire commencé par les organes hématopoiétiques. Les hématies fragilisées par les hémolysines d'origine splénique, subissent, au niveau même du parenchyme rénal, un complément d'altération qui aboutit à la libération de leur hémoglobine. Cette hémolyse rénale s'effectue d'autant mieux que sous l'action du froid la circulation du rein congestionné se trouve ralentie, la congestion du rein pouvant entraîner de nombreuses effractions glomérulaires, on conçoit encore que, dans certains accès, une hématurie minime puisse se surajouter à la simple hémoglobinurie.

Ainsi se trouvent conciliées, dans une même théorie, les données que fournissent les examens comparatifs du sang et des urines. Qu'aux effets d'une intervention splénique, dont on peut retrouver le reflet dans le sang circulant avec la fragilité globulaire et l'épreuve de Donath, vienne se surajouter un élément rénal et le syndrome complexe de l'hémoglobinurie paroxystique sera réalisé.

La théorie n'est pas sans tenir compte des circonstances morbides où l'on voit évoluer l'hémoglobinurie dite essentielle : à la faveur de l'élément

spléno-hépatique, cette dernière affection cesse de constituer une maladie autonome et perdue dans l'espace ; elle se trouve rattachée à ses ascendants cliniques habituels, les ictères acholuriques simples, et représente avec eux autant de membres d'une même famille pathogénique que commande l'hyperhémolyse.

Vu : le Président de la thèse
GILBERT

Vu : le Doyen,
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
LIARD

BIBLIOGRAPHIE

ACHARD et FEUILLIE. — Hémoglobinurie paroxystique. (Bul. Soc. méd. Hôp., 7 février 1908).

— Contribution à l'étude de l'hémoglobinurie expérimentale (Arch. méd. expérimentale, sept. 1911).

ACHARD et SAINT-GIRONS. — Fièvre bilieuse hémoglobinurique. Remarques sur la pathogénie et l'hémoglobinurie (Soc. méd. Hôp., 31 mai 1912).

BEALE. — Action bienfaisante de la quinine dans l'hématurie intermittente. (Practitionner, août 1868).

BOAS. — Deutsh. Arch. f. Klin. méd. Leipzig, 1882.

BOURSIER. — Gravelle oxalique et hémoglobinurie paroxystique a frigore (Annal. malad. org. génito-urinaires, avril 1892).

BRAULT. — Hémoglobinurie (Traité de médecine de Bouchard et Bissaud t. V, p. 426).

BRISTOWE et COPEMANN. — Un cas d'hémoglobinurie paroxystique (The Lancet, 10 août 1889).

CAMUS. — Les hémoglobinuries. Étude pathogénique. Thèse de Paris, 1902-1903.

CAMUS et PAIGNIEZ. — Un cas d'hémoglobinurie au cours d'une néphrite chronique par action hémolysante de l'urine (Soc. méd. Hôp., 26 avril 1901).

CHARRIN. — Hémoglobinurie (Traité de pathologie générale de Bouchard, t. V).

CHAUFFARD — Rôle du système nerveux dans la production de l'hémoglobinurie paroxystique à frigore (Soc. méd. Hôp., juin 1895).

Chauffard, J Troisier et L Girard. — Ictère polycholique aiguë par hémolysinemie et par fragilité globulaire au cours d'une anémie splénomégalique (Soc. méd. Hôp., 31 mai 1912).

Courmont, Morel et André. — Recherches sur un cas d'hémoglobinurie paroxystique essentielle (Soc. méd. Hôp., 30 décembre 1904).

Courtois-Suffit. — Hémoglobinurie paroxystique essentielle et hérédo-syphilis (Médecine moderne, 2 mars 1895).

Comby. — Hémoglobinurie paroxystique (Traité des maladies de l'enfance, 2e édition).

Dalché. — Empoisonnement par l'acide pyrogallique. Hémoglobinurie toxique (Soc. méd. Hôp., 22 mai 1896).

Debove, Achard et Castaigne. — Hémoglobinurie paroxystique (Manuel des maladies des reins. Masson, 1907).

Dickinson. — Hœmoglobinuria from muscular exertion (Clin. Soc., Loudon, 1894).

Dieulafoy. — Hémoglobinurie (Manuel de pathologie interne, t. II, Masson).

Dreyfus Brissac. — De l'hémoglobinurie paroxystique a frigore (Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie, avril 1881).

Ehrlich. — L'hémoglobinurie paroxystique (Deutsche med. Woch., 1881).

Gilbert.— L'hémoglobinurie paroxystique essentielle (Paris-Médical, 26 oct. 1912).

Gilbert et Lereroullet — La forme rénale de l'ictère acholurique simple. (Soc. méd. Hôp., juin 1901).

Gilbert et Chabrol. — L'hémolyse splenique dans l'intoxication par la toluylène-diamine (C. R. Soc. Biologie, 18 mars 1911).

— Sur un cas d'hémoglobinurie paroxystique avec hémoglobinurie paroxystique avec hémoglobinurie paroxystique (C. R. Soc. Biologie, 20 mai 1911).

Gilbert, Chabrol et Benard. — Sur le mécanisme de

l'auto hémolyse splénique dans l'intoxication par la toluylène-diamine (C. R. Soc. Biologie, 23 déc. 1911).

— Quelques données récentes sur l'hémolyse splénique (Paris-Médical, 6 juillet 1912).

— Sur la pathogénie de l'hémoglobinurie paroxystique Syndrôme spleno-hépato-rénal (Presse médicale, 30 nov. 1912).

Gibandeau. — De l'hémoglobinurie paroxystique (Arch. gén. de méd., sept. 1889).

Graffet et Muller. — Contribution à l'étude de l'hémoglobinurie paroxystique. (Arch. f. pathol. v. Pharmakol, 1908).

Harley. — Méd. and. chir. transactions, 1864.

Hayem. — Sur un cas d'hémoglobinurie dans le cours d'un rhumatisme aigu (Soc. méd. Hôp., 10 février 1888).

— Nouvelle contribution à l'étude de l'hémoglobinurie paroxystique (Soc. méd. Hôp., 8 mars 1889).

— Sur un cas d'hémoglobinurie paroxystique (Gazette des hôpitaux, août 1895).

— Du sang, 1889, Masson, Paris.

— Leçons sur les maladies du sang, Paris, 1900.

Hayem et Ghika. — Ictère méthémoglobinurique, empoisonnement par une substance méthémoglobinisante de nature indéterminée (Soc. méd. Hôp. 23 juillet 1897).

Henocque. — Article hémoglobinurie (Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales).

Hijmann van den Bergh. — De l'hémoglobinurie paroxystique (Nederl Tiddsctrr voor. Geneesk, 17 juillet 1909).

— Ictère hémolytique avec crises hémoglobinuriques et fragilité globulaire (Revue de Médecine, 10 janv. 1911).

Jeanselme. — Hémoglobinurie paroxystique (Traité de médecine de Brouardel et Gilbert, t. V, p. 573).

Labadie-Lagrave. — Maladies du sang. Bataille, Paris, 1893.

Lahille. — Synthèse et critique des théories pathogéniques des hémoglobinuries humaines observées en Europe principalement en France. Thèse de médecine de Paris, 1912-1913.

Lépine. — Contribution à l'étude de l'hémoglobinurie paroxystique (Rev. mens. de méd. et de chirurgie, 1880).

— Pathogénie de l'hémoglobinurie (Soc. méd. hôp., 24 fév. 1888).

— Hémoglobinurie paroxystique a frigore (Bulletin médical, janvier 1888).

Levy-Valensi. — Considérations à propos de deux cas d'hémoglobinurie paroxystique (Gazette des hôpitaux, 29 septembre 1910).

Lucet. — Hémoglobinurie paroxystique a frigore du cheval (Presse médicale, 4 juin 1910).

Mesnet. — Hémoglobinurie a frigore (Bulletin de l'Académie de médecine, 15 mars 1881).

Murri. — Rivista clinica di Bologna, 1879-1880 et 1885.

Nolf. — Accès d'hémoglobinurie paroxystique a frigore supprimés par des injections de propeptone (Soc. méd. hôp., 26 novembre 1909).

Parisot. — Hémolyse et globinurie expérimentale (Soc. de Bio., 20 mai 1912).

Parisot (J.) et Heully (L.). — Essai de traitement de l'ictère hémolytique congénital par la radiothérapie splénique.

Ponfick. — Virchow's arch., 1876 et 1882.

— Berlin Klin. Woch., 1883.

Ramlot. — La Pathogénie de l'hémoglobinurie a frigore (Revue mens. méd. et chir., 1880).

Robert et Parisot. — Recherche et caractérisation de la globine dans les urines (C. R. Soc. de Bio., 20 mai 1912).

Robin. — De l'hémoglobinurie paroxystique provoquée par la marche (Soc. méd. hôp., 14 avril 1888).

— De l'hémoglobinurie. Pathogénie et traitement (Soc. méd. hôp., 25 mai 1888).

Roques. — Troubles vaso-moteurs chez un malade atteint d'hémoglobinurie paroxystique a frigore (Soc. méd. hôp., 1898).

Salin. — Pathogénie de l'hémoglobinurie paroxystique a frigore. Thèse de médecine de Paris, 1913.

Salin et Foix. — Un cas d'hémoglobinurie paroxystique a frigore par altération globulaire (Soc. méd. hôp., 31 déc. 1909).

— De l'hémoglobinurie globulaire expérimentale (Arch. méd. Experim. et d'anat. path., mai 1912).

Siredey et Garnier. — Hémoglobinurie paroxystique a frigore (Soc. méd. hôp., 7 juin 1895).

Van Rossen. — Over paroxysmale hémoglobinurie. Amsterdam, 1877.

Vaguez et Marcano. — C. R. Soc. Biol., janvier 1896.

Widal et Rostaine. — Insuffisance de l'antisensibilisatrice dans le sang des hémoglobinuriques (C. R. Soc. Biol., 18 février 1905).

— Sérothérapie préventive de l'attaque d'hémoglobinurie paroxystique. (C. R. Soc. Biol., 24 février 1906).

— Troubles de l'élimination urinaire au cours de la crise d'hémoglobinurie paroxystique. (C. R. Soc. Biol., 8 février 1908).

TABLE DES MATIÈRES

PREMIÈRE PARTIE

Pages

Étude clinique..... 11

Chapitre premier. — Les symptômes rénaux au cours de la crise d'hémoglobinurie..... 13

A. Description sommaire d'un accès..... 13

B. Le syndrome urinaire des crises avérées.... 16

C. Le syndrome urinaire des crises larvées..... 33

chapitre II. — Les symptômes rénaux dans l'intervalle des crises..... 37

A. Les poussées de néphrite aiguë..... 37

B. Les symptômes de néphrite chronique..... 43

C. Les albuminuries intermittentes..... 49

DEUXIÈME PARTIE

Étude Pathogénique..... 53

chapitre premier. — Données anatomiques..... 55

Chapitre II. — Mécanisme de l'intervention rénale.. 60

A. *Le Rein-filtre*..... 60

B. *Le Rein destructeur des globules*..... 70

Mécanisme de la congestion rénale..... 74

Mécanisme de l'hémolyse globulaire..... 74
L'hémolyse urinaire..... 75
L'hémolyse glomérulaire..... 79
L'hémolyse par le gaz carbonique..... 82
Les hémolysines rénales..... 86

Chapitre III. — La théorie spléno-rénale..... 88

Observations..... 99

Conclusions..... 171

Bibliographie..... 177

Imp. de la Faculté de Méd., JOUVE et Cie, 15, rue Racine, Paris— 2018-13